添付書類
1. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会，ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定），*RADIOISOTOPES*, **58**, 221-245(2009)
2. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定)」に関する解説，*RADIOISOTOPES*, **58**, 247-289(2009)
3. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定)」に関する参考資料，*RADIOISOTOPES*, **58**, 291-442(2009)
4. 日本核医学会，院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン（第2版），平成17年10月，核医学, **42** (2005)
5. 平成16年度厚生労働省科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業　PET検査施設における放射線安全の確保に関する研究班，編，FDG-PET検査における安全確保に関するガイドライン（2005）

(4)　L-メチオニン（^{11}C）注射液

製品標準書

1.　薬剤の名称，成分
1）名称
L-メチオニン（^{11}C）注射液
2）成分

成　　分	内容量/1 mL あたり	内容量/1 回合成あたり
主　薬： L-[^{11}C]メチオニン	合成終了時： ○○○ MBq ～ ○○ GBq	合成終了時： ○○○ MBq ～ ○○ GBq
他の成分等： 生理食塩液	1 mL	3～5 mL

2.　合成装置
○○○○○○社製　ヨウ化メチル合成装置
○○○○○○社製　[^{11}C]メチオニン合成装置　　医療機器承認番号：○○○○

3.　原料及び製品の規格及び試験方法
1）原材料の規格及び試験方法
a．有機化合物（主な原料）

1	成分名	L－ホモシステインチオラクトン塩酸塩*1) （C_4H_7NOS・HCl）
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○　（外国の場合は国名も記載）
3	検査と受入れ基準：	検査： 供給元の分析証明書により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 受入れ基準：無色の結晶 融点:185～191℃ 純度:≧99.0%
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書の保管。
5	合成使用前のロット検査の規格	肉眼により異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。
6	保管方法	1. 保管容器：気密なガラスバイアル内に保管する。 2. 保管条件：室温デシケータ内。

*1）L−ホモシステインチオラクトン塩酸塩は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

b. [^{11}C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）の製造に使用するターゲットガス（出発物質）並びにサイクロトロン

【ターゲットガス（出発物質）】

1	ターゲットガス*1)	高純度窒素ガス（酸素添加量 0.2～0.5%）
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○
3	検査と受入れ基準	検査： 供給元の分析証明書により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 受入れ基準： 酸素添加量：0.2～0.5% 窒素ガス純度: 99.9999%
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書の保管。
5	合成使用前の検査	リークの有無，異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。

*1）ターゲットガスは受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

【[^{11}C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）の製造に使用するサイクロトロン】

製造者名：〇〇〇〇〇〇株式会社　　型式：〇〇〇〇

c. 製剤に含まれる他の成分

L−メチオニン（^{11}C）注射液の調製に以下の薬品を添加する。

成分	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
生理食塩液	製剤の溶媒	○○○社	日本薬局方

*1）生理食塩液は受け入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2）原材料は，肉眼により異常のないことを確認する。

d. [11C]ヨウ化メチルの合成に使用する試薬，消耗品，交換部品

d–1. 気相法による [11C]ヨウ化メチル合成に使用する試薬*1)，消耗品

名称	使用目的	供給者名*2)	仕様と受入れ基準*3)
Shimalite Ni/ Molecular Sieve	[11C]CO_2 の捕集	○○○社	Molecular Sieve 4A
Carbosphere	[11C]メタンの捕集	○○○社	60/80
Iodine	[11C]ヨウ化メチルの合成	○○○社	－
Porapak N	[11C]ヨウ化メチルの捕集	○○○社	50～80 mesh
Ascarite	[11C]CO_2 の除去	○○○社	20～30 mesh
AgOTf	[11C]メチルトリフレートの合成	○○○社	－
水素ガス	[11C]メタンの合成	○○○社	純度:> 99.9999%
純ヘリウム	試薬･薬剤の移送	○○○社	純度:> 99.9999%

*1) 試薬の取り扱いは排気装置を備えたドラフト内で行い，試薬の飛散，吸引等に注意して作業すること。使用する器具及びガラス管は十分に乾燥したものを使用する。

*2) 試薬，消耗品は受け入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*3) 原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。使用期間，使用回数に達していない場合でも，試薬，部品の劣化が認められれば交換する。

d–2. 液相法による [11C]ヨウ化メチル合成に使用する試薬*1)，消耗品，交換部品

名称	使用目的	供給者名*2)	仕様と受入れ基準*3)
1.0 mol/L $LiAlH_4$/THF*4)	[11C]ヨウ化メチルの合成	○○○社	分析証明書
THF*4)	1.0 mol/L $LiAlH_4$/THF の希釈	○○○社	分析証明書
0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF*4)	[11C]ヨウ化メチルの合成	○○○社	分析証明書
ヨウ化水素酸	[11C]ヨウ化メチルの合成	○○○社	試薬特級
Ascarite	[11C]ヨウ化メチルの精製	○○○社	20～30 mesh
五酸化リン	[11C]ヨウ化メチルの精製	○○○社	試薬特級
AgOTf	[11C]メチルトリフレートの合成	○○○社	－
第1反応器	$LiAlH_4$/THF の注入	○○○社	耐熱硬質ガラス
アスカライト管	アスカライト・五酸化リンの充填	○○○社	耐熱硬質ガラス
V バイアル	ヨウ化水素酸の注入	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
エクステンションチューブ	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
純窒素ガス	試薬・製剤の移送	○○○社	純度：> 99.9999%

*1) 試薬の取り扱いは排気装置を備えたドラフト内で行い，試薬の飛散，吸引等に注意して作業すること。使用する器具及びガラス管は十分に乾燥したものを使用する。

*2) 試薬，消耗品，交換部品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*3) 試薬，消耗品，交換部品は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

*4）1.0 mol/L $LiAlH_4$/THF を THF 溶液にて 0.1 mol/L に希釈して使用する。
0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF は ABX 社を用いることもできる。

e.［^{11}C］メチオニンの合成に使用する試薬，消耗品，交換部品

e-1．試薬

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
1 mol/L　水酸化ナトリウム水溶液	QMA カートリッジカラムの調製	○○○社	1 mol/L　容量分析用
0.1 mol/L　水酸化ナトリウム水溶液	合成原料の溶解	○○○社	0.1 mol/L　容量分析用
消毒用エタノール	流路の洗浄	○○○社	日本薬局方
注射用水	流路・精製樹脂の洗浄	○○○社	日本薬局方
生理食塩液	製剤の溶解	○○○社	日本薬局方

*1）試薬は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。
*2）試薬は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

e-2．消耗品，交換部品

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
C18 カートリッジカラム*3)	原料溶液の充填	○○○社	分析証明書
アクセル QMA ライトカートリッジカラム*4)	反応液の中和	○○○社	分析証明書
アクセルCMカートリッジカラム*5)	反応液の中和	○○○社	分析証明書
エクステンションチューブ	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*6)	製剤の滅菌	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*7)	製品バイアルの排気	○○○社	医療機器承認品
試薬用バイアル	試薬の充填	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
製品バイアル*8)	製剤の保存	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
純ヘリウム	試薬･製剤の移送	○○○社	純度:> 99.9999%

*1）消耗品，交換部品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。
*2）原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。
*3）C18 カートリッジカラムは Waters 社（Sep-Pak Plus C18）を用いることができる。
*4）アクセル QMA ライトカートリッジカラム（Sep-Pak Light Accell QMA）は Waters 社の製品である。
*5）アクセル CM カートリッジカラム（Sep-Pak Plus Accell CM）は Waters 社の製品である。
*6）滅菌用フィルタは MILLIPORE 社（Millex-GS）を用いることができる。
*7）製品バイアルの排気用フィルタは MILLIPORE 社（Dualex）を用いることができる。
*8）製品バイアルは，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

f. 標準物質

以下の化合物をL−[^{11}C]メチオニン注射液の品質管理用として用いる。

標準物質	供給者名称	分析証明書と受入れ基準*1)
L-メチオニン	○○○社	試薬特級
エタノール	○○○社	試薬特級

*1) 各標準物質は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

2) 製品の規格及び試験方法

2−1) 製品の規格及び試験頻度

項　目	規　格　値	頻　度*1)
1. 規格		
1-1. ロットあたりの容量	4 mL±1 mL	毎合成後
1-2. 放射能	−	毎合成後
1-3. 半減期	19～21分	毎合成後
2. 性状		
2-1. 性状	澄明	毎合成後
2-2. 粒子の有無	認めない	毎合成後
3. エンドトキシン試験	150 EU未満	毎合成後
4. 無菌試験	菌の発育を認めない	毎合成後（事後）
5. pH	5.0～7.5	毎合成後
6. 確認試験	511 keVにピークを認める	1回／年以上
7. 純度試験		
7-1. 放射性異核種	511 keV及び1022 keV以外にピークを認めない	1回／年以上
7-2. 放射化学的純度	95%以上	毎合成後
7-3. エタノール	2 000 ppm以下	1回／年以上

*1) 頻度

・初めて合成を行うとき，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合（たとえば，新しい作業者の参入）には，全ての検定を実施し，3ロット連続して適合していることを確認する。

・毎合成後：毎回の合成後，検定を実施する。

・1回/年以上：1年に1回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。

・毎合成後（事後）：使用開始前に，3ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3ロット連続した検定において適合することを確認する。

2-2）製品の試験方法

項　　目	試験方法
1.　規格	
1-1.　ロットあたりの容量	無色のガラス容器の外部を清浄にし，L-[11C]メチオニン薬剤の液量を容器に付された目盛りにて鉛ガラス越し距離 50cm で肉眼にて観察する。
1-2.　放射能	L-[11C]メチオニン薬剤の全部または一部の放射能をガンマ線測定法*1)により測定する。
1-3.　半減期	L-[11C]メチオニン薬剤の放射能の減衰を，ガンマ線測定法*1)に従って同じ測定条件で測定し，放射能の半減期を算出する。
2.　性状	
2-1.　性状	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50cm で肉眼にて観察する。
2-2.　粒子の有無	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50cm で肉眼にて観察する。
3.　エンドトキシン試験	日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法を用いて行う*2)。
4.　無菌試験	日本薬局方に定める無菌試験法または血液培養システム*3)を用いて行う。
5.　pH	日本薬局方に定める pH 測定法または pH 試験紙*4)を用いて行う。
6.　確認試験	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7.　純度試験	
7-1.　放射性異核種	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7-2.　放射化学的純度	ラジオ薄層クロマトグラフ法*5)またはラジオ液体クロマトグラフ法*6)にて行う。得られたラジオクロマトグラムの面積比から純度を求める。
7-3.　エタノール	水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う*7)。

*1）ガンマ線測定法

L-[11C]メチオニン薬剤の放射能あるいはガンマ線スペクトルの測定は，あらかじめ標準線源によって校正されたガンマ線スペクトロメータ，井戸型シンチレーション計数装置または井戸型電離箱式キャリブレータ（またはキュリーメータ）により行うものとし，その方法は「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定)」のⅢ．一般試験法 4 ガンマ線測定法に準じる。

*2）エンドトキシン試験法

比濁法によるエンドトキシン測定装置として，和光純薬工業「トキシノメーター」を用いることができる。また比色法によるエンドトキシン測定装置として，生化学工業「ウェルリーダー SK 603」を用いることができる。

*3）血液培養システム

血液培養法による無菌試験法は，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定)」のⅢ．一般試験法 11 無菌試験法に準じて行う。

血液培養システムによる試験法では，細菌の代謝物であるガス状化合物によって生じる培養ボトルの内圧上昇を，溶液ボトルと細い針で接続されたグロスシグナルへの培養液の流入を観察することにより，試料中の細菌の有無を判定する。

本法にはオクソイド社血液培養システム「シグナル」を用いることができる。

*4) pH 試験紙

pH 試験紙には，Whatman 社「Type CF」及び相当品を用いることができる。

*5) ラジオ薄層クロマトグラフ法

酢酸エチル：20% 塩化カリウム水溶液（5：95）を展開溶媒としてシリカゲル薄層クロマトグラフ法により行うとき，メチオニンの R_f 値は 0.83 前後である。

*6) ラジオ液体クロマトグラフ法

CAPCELL PAK C18UG120（資生堂　内径 4.6 mm×長さ 250 mm）のカラムを使用し，10 mmol/L ギ酸アンモニウム水溶液を溶離液として流速 2 mL/min で溶出したとき，L-[11C]メチオニンの保持時間は約 2.8 分である。PARTISIL 10 SCX 4.6 mm×250 mm（Whatman）のカラムを使用し，50 mmol/L クエン酸/クエン酸ナトリウム（10/1）水溶液を溶離液として流速 2 mL/min で溶出したとき，L-[11C]メチオニンの保持時間は約 3.4 分である。

*7) ガスクロマトグラフ法

水素炎イオン化検出器（FID）を備えたガスクロマトグラフ法にて測定する。カラムとして TSG-1 15 % SHINCARBON A 60/80　3.2×3 100 mm（島津製作所）を用い，カラム温度 90 ℃，インジェクタ温度180 ℃，FID温度180 ℃，キャリア窒素ガス70kPaの条件で測定したときのエタノールの保持時間は4.1分前後である。

4. [11C]ヨウ化メチルの製造方法及び手順

1) 製造に使用する装置

製造者名：○○○○○○株式会社　　型式：ヨウ化メチル合成装置

2) 製造方法は次のいずれかによる。

2-1) ヨウ化メチル合成法（気相法）

高純度窒素ガスに陽子を照射して，$^{14}N(p, \alpha)^{11}C$ の核反応で生成した［^{11}C］CO_2 を，Shimalite Ni/Molecular Sieve カラムに捕集し，電気炉で加熱し，水素ガスを流して還元し，[11C]メタンを製造する。[11C]メタンを 70 ～ 90 ℃に加熱したヨウ素カラムと 680 ～ 730 ℃に加熱した反応炉に通し，[11C]ヨウ化メチルとし，[11C]メチオニン合成装置に供給する。または，[11C]ヨウ化メチルを更に AgOTf カラムに通して [11C]メチルトリフレートとし，[11C]メチオニン合成装置に供給する。

2-2) ヨウ化メチル合成法（液相法）

高純度窒素ガスに陽子を照射して，$^{14}N(p, \alpha)^{11}C$ の核反応で生成した $^{11}CO_2$ を，水素化アルミニウムリチウムで還元して，ヨウ化水素酸と反応させ [11C] ヨウ化メチルとし，[11C]メチオニン合成装置に供給する。または，[11C]ヨウ化メチルを更に AgOTf カラムに通して [11C]メチルトリフレートとし，[11C]メチオニン合成装置に供給する。

3) 製造手順は次のいずれかによる。

3-1) ヨウ化メチル合成法（気相法）

①カラム類の準備

ヨウ素カラムにヨウ素を充填し，加熱用ヒーターカバーを取り付け，所定の反応炉に設置する。アスカライトカラムにアスカライトを充填し，所定の位置にセットする。トリフレートカラムに AgOTf を充填し，所定の反応炉に設置する。

②合成装置の確認

合成装置のメチルトリフレート供給配管，ターゲット回収ライン，Waste 配管ライン及びカラム類の確認を行う。

③合成前準備

パーソナルコンピュータの準備開始ボタンを押し，設置したカラムと配管のフロー

テスト，リークテスト，ヒーティングテストを実施する。全てのテストに合格すると準備完了ボタンが点灯し，合成が開始できる状態になる。

④［[11]C］CO_2の製造

0.2～0.5％の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して[14]N(p，α)[11]Cの核反応により［[11]C］CO_2を製する。

⑤［[11]C］CO_2の回収

［[11]C］CO_2を含むターゲットガスを回収し，Shimalite Ni/Molecular Sieveのカラムに［[11]C］CO_2を捕集する。

⑥合成の開始

回収終了後，合成プログラムをスタートさせ，上記製造方法の項に記した方法に従って［[11]C］ヨウ化メチルを合成する。または，［[11]C］ヨウ化メチルを更にAgOTfカラムに通して［[11]C］メチルトリフレートに変換する。

⑦［[11]C］ヨウ化メチル，［[11]C］メチルトリフレートの供給

合成終了後，［[11]C］メチオニン合成装置に［[11]C］ヨウ化メチルまたは［[11]C］メチルトリフレートを供給する。

3-2）ヨウ化メチル合成法（液相法）

①合成ユニットの準備

アスカライト管にアスカライトと五酸化リンを充填する。Vバイアルにヨウ化水素酸を注入する。合成ユニットの所定の位置に第1反応器，アスカライト管，Vバイアルを取り付ける。

②合成ユニットの確認

合成ユニットのヨウ化メチル供給配管，ターゲット回収ライン，Waste配管ラインの確認を行う。

③合成前準備

パーソナルコンピュータより第1反応器，アスカライト管のフローテスト，リークテスト，パージを実施する。

④［[11]C］CO_2の製造

0.2～0.5％の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して[14]N(p，α)[11]Cの核反応により［[11]C］CO_2を製する。

⑤$LiAlH_4$/THFの注入

照射終了直前に，－20℃に冷却した第1反応器に0.1 mol/L $LiAlH_4$/THFを注入する。

⑥［[11]C］CO_2の回収

［[11]C］CO_2を含むターゲットガスを回収し，0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF溶液中に［[11]C］CO_2を捕集する。

⑦合成の開始

回収終了後，合成プログラムをスタートさせ，上記製造方法の項に記した方法に従って［[11]C］ヨウ化メチルを合成する。または，［[11]C］ヨウ化メチルを更にAgOTfカラムに通して［[11]C］メチルトリフレートに変換する。

⑧［[11]C］ヨウ化メチル，［[11]C］メチルトリフレートの供給

合成終了後，［[11]C］メチオニン合成装置に［[11]C］ヨウ化メチルまたは［[11]C］メチルトリフレートを供給する。

4）合成終了後の手順

4-1）合成に使用する試薬，消耗品，交換部品は取扱説明書に従う。ただし，使用期限，使用回数に達していない場合でも部品の劣化が認められる場合は交換する。

4-2）合成装置の再利用部品以外の消耗品と原材料は全て単回使用とし，適切に廃棄する。

4-3）合成終了後の後処理は取扱説明書に従う。

5．L-［[11]C］メチオニンの製造方法及び手順

1）製造に使用する装置

製造者名：○○○○株式会社　　型式：［[11]C］メチオニン合成装置　　医療機器承認番号：○○○

2）各ロットに使用する試薬類

L−[^{11}C]メチオニン注射液の各ロットは以下の試薬類を用いて製造する。

試薬の名称	試薬の使用目的	使用量
[^{11}C]メチルトリフレート	合成原料（出発物質）	○○GBq*1)
L-ホモシステインチオラクトン塩酸塩*2)	合成原料	3 mg
0.1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液*2)	合成原料の溶解	0.5 mL
1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液	QMA カートリッジカラムの調製	5 mL
消毒用エタノール	流路の洗浄	5 mL
注射用水	流路・精製樹脂の洗浄	25 mL
生理食塩液	製剤の溶媒	4 mL
C18 カートリッジカラム	原料溶液の充填	1 個
アクセル QMA ライトカートリッジカラム	反応液の中和	1 個
アクセルCMカートリッジカラム	反応液の中和	1 個

*1）ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には，[^{11}C]メチルトリフレートの放射能量のみを変更し，他のものに関しては，変更しないこと。

*2）L−ホモシステインチオラクトン塩酸塩 3 mg を 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 mL に溶解して調製する。1 回の合成で 0.2 mL 使用する。

3）製造方法

3−1）ヨウ化メチル合成装置より，[^{11}C]メチルトリフレートを移送する。

3−2）L−ホモシステインチオラクトン塩酸塩/0.1 mol/L　NaOH 水溶液を加えた Sep-Pak Plus C18 に [^{11}C]メチルトリフレートを回収し，反応させる。

3−3）反応後，生理食塩液で Sep-Pak Plus C18 から反応生成物を洗い流し，QMA カートリッジカラム（陰イオン交換カラム），CM カートリッジカラム（陽イオン交換カラム）で中和し，0.22 μm のメンブレンフィルタを通して注射用製剤とする。

4）製造手順

4−1）Sep-Pak Plus C18 の準備

消毒用エタノール中に保存していたカラムを取り出し，70 ～ 80 ℃の乾燥機で 8 時間以上乾燥させる。

4−2）合成装置の準備

合成装置のメチルトリフレート供給配管，Waste 配管，使用するボンベの確認を行う。パーソナルコンピュータで準備状況を確認し，「Preparation」画面に移行する。

4−3）合成装置内の流路の洗浄

消毒用エタノールと注射用水で合成装置内の流路を洗浄し，ヘリウムガスでパージを行う。

4−4）合成原料の準備

L−ホモシステインチオラクトン塩酸塩 3 mg に 0.1 mol/L　NaOH 水溶液 0.5 mL を加え溶解し，調製した 0.2 mL を Sep-Pak Plus C18 に導入する。

4−5）QMA カートリッジカラムの調製

消毒用エタノールに保存していたカラムを取り出し，1 mol/L NaOH 溶液 5 mL を通し，樹脂のイオン型を OH^- 型とした後，注射用水で洗浄する。

4−6）CM カートリッジカラムの調製

消毒用エタノールに保存していたカラ

ムを取り出し，注射用水で洗浄する。

4–7）Sep-Pak Plus C18の取り付け
Sep-Pak Plus C18を合成装置の所定の位置に取り付ける。

4–8）中和用カラムの取り付け
CMカートリッジカラム，QMAカートリッジカラム，その他の配管を所定の順に取り付け，合成装置にセットする。

4–9）生理食塩液バイアル，製品バイアルの取り付け
生理食塩液4 mLを入れた生理食塩液バイアルと製品バイアルを所定の位置にセットする。

4–10）ヨウ化メチル合成装置の準備
ヨウ化メチル合成装置で［^{11}C］ヨウ化メチルを合成し，［^{11}C］メチルトリフレートに変換する。

4–11）［^{11}C］メチルトリフレートの回収と合成の開始
パーソナルコンピュータの合成開始ボタンを押し，ヨウ化メチル合成装置から［^{11}C］メチルトリフレートを回収し，合成を開始する。以後，上記製造方法の項で記した方法に従って自動的にL–［^{11}C］メチオニンを合成する。

4–12）L–［^{11}C］メチオニンの回収
合成終了後，L–［^{11}C］メチオニン溶液はヘリウムガス圧により0.22 μmのメンブレンフィルタを通して，製品バイアル中に回収する。

5）品質検査
上記製品の規格及び試験方法の項に記した方法に従って品質検査を行う。

6）合成終了後の手順
6–1）合成装置の再利用部品以外の消耗品と原材料は全て単回使用とし，適切に廃棄する。
6–2）合成終了後の後処理は取扱説明書に従う。

6.　製品の保管条件，有効期間
用時調製し，保存は行わない。

7.　用法・用量並びに使用上の注意または取扱いの注意
1）用法・用量
180 ～ 1 800 MBq（3 ～ 30 MBq/kg体重）を静脈内に1回投与し，連続または1回撮像する。投定量的測定を目的とするときは，動脈血中の放射能及び総メチオニン量を測定する。測定原理等の詳細は臨床編を参照すること。

2）使用上の注意または取扱いの注意
2–1）使用上の注意
・一般的注意
診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし，投与量は最小限度にとどめること。
・高齢者への投与
一般に高齢者では生理的機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
・妊婦，授乳婦等への投与
妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には，原則として投与しないことが望ましい。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。
・小児への投与
小児等に対する安全性は確立していない(現在までのところ，十分な臨床成績が得られていない)。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

2-2）取扱いの注意

L-[^{11}C]メチオニン注射液による被ばくの防止・軽減のため，放射線障害防止法，医療法，ヨウ化メチル合成装置取扱説明書，[^{11}C]メチオニン合成装置取扱説明書等に則り，取り扱うこと。

8. 定期的/変更時の再バリデーション

1）製造設備

a. 定期的な再バリデーション

製造管理，品質管理に用いる機器のうち，校正を必要とする機器について，定期的に校正を実施し，異常や経時変動がないこと，基準内であることを確認する。

対象機器	校正内容	校正頻度
放射能量測定装置	標準線源を用いた校正	1 回 / 年またはメーカーの指示による頻度

b. 変更時の再バリデーション

製造・品質試験設備の更新，補修，改造などを実施し，対象設備が PET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低 3 ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
自動合成装置の更新	検定全試験項目	別途定める。	3 ロットについて実施する。
クリーンベンチ等の HEPA フィルタ交換	製造衛生管理の測定項目	別途定める。	風速，差圧などを別途測定

2）製造プロセス

a. 定期的な再バリデーション（日常的なバリデーション）

製造作業に用いる製造記録などにおいて，定められた手順，基準に従って製造工程管理を実施する。基準に従った結果を与えたロットのみを臨床に供する。

b. 変更時の再バリデーション

製造工程において，そのパラメータ（設定温度・時間など），製造に用いる原材料の規格，メーカー，製造工程そのものの変更などがあり，その変更が PET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低 3 ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
L-ホモシステインチオラクトン塩酸塩等の購入元変更	検定全試験項目	別途定める。	合成に使用する薬剤の規格・基準に合致することが前提

3）品質

a. 定期的再バリデーション

定期的に実施日を設定して（1 年に 1 回以上）回顧的バリデーションを行う。実施法は，回顧的バリデーション実施時の直前 10 製造分について品質試験（検定）項目の平均，分散を求め，過去の蓄積データとの比較により，分散が大きくなっていないか，平均値に傾向的な変動がないかを確認し，変動が認められた場合は調査対応する。

b. 変更時の再バリデーション

品質試験法（検定法）そのものや，試験に用いる機器，試薬の規格，メーカーなど品質試験の結果に重大な影響を及ぼす可能性のあ

る変更を実施した場合は，実際のPET薬剤を用いた試験を最低3ロット連続で実施し，変更前と同等の結果を得られることを確認した後変更すること。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

c. 定期的な品質試験の実施

一部の品質試験項目については，その品質因子が比較的変動しにくいのに対して，試験自体の困難さや，試験実施による試験者（検定者）の被ばくによる不利益を考慮して，定期的な実施としている。これら試験項目については以下の表に基づいて，定期的な試験を実施し，基準内であることを確認する。あわせて過去の試験結果と照らし合わせて，変動傾向がないことを確認する。

試験項目	試験実施頻度	規格
確認試験	1回／年以上	品質検定記録参照
放射性異核種	1回／年以上	品質検定記録参照
残留溶媒試験	1回／年以上	品質検定試験参照

添付書類

1. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会，ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定），*RADIOISOTOPES*, **58**, 221-245(2009)
2. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定)」に関する解説，*RADIOISOTOPES*, **58**, 247-289(2009)
3. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定)」に関する参考資料，*RADIOISOTOPES*, **58**, 291-442(2009)
4. 日本核医学会，院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン（第2版），平成17年10月，核医学, **42** (2005)
5. 平成16年度厚生労働省科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業 PET検査施設における放射線安全の確保に関する研究班編，FDG–PET検査における安全確保に関するガイドライン（2005)

(5)　酢酸（^{11}C）注射液

製品標準書

1. 薬剤の名称，成分

1）名称

酢酸（^{11}C）注射液

2）成分

成　　分	内容量/1 mL あたり	内容量/1回合成あたり
主　薬： [^{11}C]酢酸	合成終了時： ○○○ MBq～○○ GBq	合成終了時： ○○○ MBq～○○ GBq
他の成分等： 生理食塩液	1 mL	5～10 mL

2.　合成装置

○○○○○○社製　^{11}C 多目的合成装置

3.　原材料及び製品の規格及び試験方法

1）原材料の規格及び試験方法

a．[^{11}C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）の製造に使用するターゲットガス（出発物質）並びにサイクロトロン

【ターゲットガス（出発物質）】

1	ターゲットガス*1)	高純度窒素ガス（酸素添加量 0.2～0.5%）
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○
3	検査と受入れ基準	検査： 供給元の分析証明書により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 受入れ基準： 酸素添加量：0.2～0.5% 窒素ガス純度: 99.9999%
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書の保管。
5	合成使用前の検査	リークの有無，異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。

*1）ターゲットガスは受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

【[^{11}C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）の製造に使用するサイクロトロン】

製造者名：○○○○○○株式会社　　　型式：○○○○

b．製剤に含まれる他の成分

[^{11}C]酢酸注射液の調製に以下の薬品を添加する。

成分	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
生理食塩液	製剤の溶媒	○○○社	日本薬局方

*1）生理食塩液は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2）原材料は，肉眼により異常のないことを確認する。

c．[^{11}C]酢酸の合成に使用する試薬，消耗品，交換部品

c−1. 試薬

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
1 mol/L CH_3MgBr/THF*3)	合成原料	○○○社	分析証明書
THF*3)	CH_3MgBr/THF の希釈	○○○社	分析証明書
1 mol/L 塩酸	加水分解	○○○社	容量分析用
注射用水	反応液の洗浄・移送	○○○社	日本薬局方
生理食塩液	製剤の溶媒	○○○社	日本薬局方
炭酸水素ナトリウム注射液	製剤の pH 調整	○○○社	日本薬局方

*1）試薬は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2）試薬は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

*3）1 mol/L CH_3MgBr/THF を THF 溶液にて 0.3 ～ 0.5 mol/L に希釈して使用する。試薬の取り扱いは排気装置を備えたドラフト内で行い，試薬の飛散，吸引等に注意して作業すること。使用する器具及びガラス管は十分に乾燥したものを使用する。

c−2．消耗品，交換部品

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
エクステンションチューブ	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*3)	製剤の滅菌	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*4)	製品バイアルの排気	○○○社	医療機器承認品
固相抽出カラム*5)	反応液の精製	○○○社	分析証明書
酢酸反応器*6)	CH_3MgBr/THF の注入	○○○社	耐熱硬質ガラス
塩酸用注入管*6)	塩酸の注入	○○○社	耐熱硬質ガラス
蒸留水用注入管*6)	注射用水の注入	○○○社	耐熱硬質ガラス
濃縮フラスコ*6)	反応液の濃縮乾固	○○○社	耐熱硬質ガラス
試薬バイアル*6)	生理食塩液の注入	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
製品バイアル*6)	製剤の保存	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
純窒素ガス	試薬・製剤の移送	○○○社	純度> 99.9999%

*1）消耗品，交換部品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2）原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

*3）滅菌用フィルタは MILLIPORE 社（Millex-GS）を用いることができる。

*4）製品バイアルの排気用フィルタは MILLIPORE 社（Dualex）を用いることができる。

*5）固相抽出カラムは，ダイオネクス社の OnGuard-Ag，OnGuard-H を用いることができる。

*6）製品バイアルなどのガラス類は，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

d．標準物質

以下の化合物を［^{11}C］酢酸注射液の品質管理用として用いる。

標準物質	供給者名*1)	仕様と受入れ基準
酢酸	○○○社	精密分析用

*1）標準物質は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

2）製品の規格及び試験方法

2–1）製品の規格及び試験頻度

項　目	規 格 値	頻　度*1)
1．規格		
1-1．ロットあたりの容量	5～10 mL	毎合成後
1-2．放射能	－	毎合成後
1-3．半減期	19～21 分	1 回／年以上
2．性状		
2-1．性状	澄明	毎合成後
2-2．粒子の有無	認めない	毎合成後
3．エンドトキシン試験	150 EU 未満	毎合成後
4．無菌試験	菌の発育を認めない	毎合成後（事後）
5．pH	5.0～8.0	毎合成後
6．確認試験	511 keV にピークを認める	1 回／年以上
7．純度試験		
7-1．放射性異核種	511 keV 及び 1022 keV 以外にピークを認めない	1 回／年以上
7-2．放射化学的純度	95%以上	毎合成後

*1）頻度

・初めて合成を行うとき，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合（たとえば，新しい作業者の参入）には，全ての検定を実施し，3 ロット連続して適合していることを確認する。

・毎合成後：毎回の合成後，検定を実施する。

・1 回/年以上：1 年に 1 回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。

・毎合成後（事後）：使用開始前に，3 ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3 ロット連続した検定において適合することを確認する。

2-2）製品の試験方法

項目	試験方法
1. 規格	
1-1. ロットあたりの容量	無色のガラス容器の外部を清浄にし，[^{11}C]酢酸薬剤の液量を容器に付された目盛りにて鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
1-2. 放射能	[^{11}C]酢酸薬剤の全部または一部の放射能をガンマ線測定法*1)により測定する。
1-3. 半減期	[^{11}C]酢酸薬剤の放射能の減衰を，ガンマ線測定法*1)に従って同じ測定条件で測定し，放射能の半減期を算出する。
2. 性状	
2-1. 性状	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
2-2. 粒子の有無	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
3. エンドトキシン試験	日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法を用いて行う*2)。
4. 無菌試験	日本薬局方に定める無菌試験法または血液培養システム*3)を用いて行う。
5. pH	日本薬局方に定める pH 測定法または pH 試験紙*4)を用いて行う。
6. 確認試験	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7. 純度試験	
7-1. 放射性異核種	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7-2. 放射化学的純度	ラジオ液体クロマトグラフ法*5)にて行う。得られたラジオクロマトグラムの面積比から純度を求める。

*1）ガンマ線測定法

[^{11}C]酢酸薬剤の放射能あるいはガンマ線スペクトルの測定は，あらかじめ標準線源によって校正されたガンマ線スペクトロメータ，井戸型シンチレーション計数装置または井戸型電離箱式キャリブレータ（またはキュリーメータ）により行うものとし，その方法は「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定)」のⅢ．一般試験法 4 ガンマ線測定法に準じる。

*2）エンドトキシン試験法

比濁法によるエンドトキシン測定装置として，和光純薬工業「トキシノメーター」を用いることができる。また比色法によるエンドトキシン測定装置として，生化学工業「ウェルリーダー SK 603」を用いることができる。

*3）血液培養システム

血液培養法による無菌試験法は，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定)」のⅢ．一般試験法 11 無菌試験法に準じて行う。

血液培養システムによる試験法では，細菌の代謝物であるガス状化合物によって生じる培養ボトルの内圧上昇を，溶液ボトルと細い針で接続されたグロスシグナルへの培養液の流入を観察することにより，試料中の細菌の有無を判定する。

本法にはオクソイド社血液培養システム「シグナル」を用いることができる。

*4）pH 試験紙

pH 試験紙には，Whatman 社「Type CF」及び相当品を用いることができる。

*5）ラジオ液体クロマトグラフ法

Whatman 社製の Partisil 10 SAX（内径 4.6 mm×長さ 250 mm）を使用し，室温で 10 mmol/L リン酸二水素ナトリウムを移動相とするとき，[11C]酢酸の保持容量は 11.8 mL 前後である。また，カラムとして，Merck 社製リクロソルブ（内径 7.5 mm×長さ 300 mm）を使用し，40 ℃で水を移動相とするとき，[11C]酢酸の保持容量は 9.6 mL 前後である。

4. [11C]酢酸の製造方法及び手順

1）製造に使用する装置

製造者名：○○○○○○株式会社　　　型式：11C 多目的合成装置

2）各ロットに使用する試薬類

[11C]酢酸は以下の試薬類を用いて製造する。

試薬の名称	試薬の使用目的	使用量
高純度窒素ガス（酸素添加量 0.2～0.5%）	[11C]CO_2 の製造	―
[11C]CO_2	合成原料	○～○○ GBq*1)
0.3～0.5 mol/L CH_3MgBr/THF	合成原料	0.4 mL
1 mol/L 塩酸	加水分解	0.5 mL
注射用水	反応液の洗浄・移送	2 mL
生理食塩液	製剤の溶解	5～10 mL
炭酸水素ナトリウム注射液	製剤の pH 調整	0.5 mL

*1）ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には，[11C]CO_2 の放射能量のみを変更し，他のものに関しては，変更しないこと。

3）製造方法

3-1）0.2～0.5% の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して 14N(p, α)11C の核反応により [11C]CO_2 を製する。

3-2）[11C]CO_2 を含むターゲットガスを液体窒素下のループコイルに回収し，[11C]CO_2 を捕集する。

3-3）濃縮した [11C]CO_2 を 20 mL/min の流速の窒素気流下で，0.3 ～ 0.5 mol / L CH_3MgBr/THF 溶液に反応させる。

3-4）反応液に 1 mol/L 塩酸を加え，加水分解を行い，[11C]酢酸を生成して固相抽出カラムで精製する。

3-5）精製後，濃縮ユニットで溶媒の除去を行い，残渣を生理食塩液に溶かし，0.22 μm のメンブレンフィルタを通して注射用製剤とする。

4）製造手順

4-1）酢酸トレイの準備

酢酸反応器，塩酸用注入管，蒸留水用注入管を酢酸トレイに取り付ける。

4-2）固相抽出カラムの準備

OnGuard-Ag と OnGuard-H を接続し，注射用水 20 mL で洗浄する。洗浄後，酢酸トレイの所定の位置に取り付ける。

4-3）合成ユニットの確認

酢酸トレイを合成ユニットに取り付け，ターゲット回収ライン，反応液移送ライン，Waste 配管ラインの確認を行う。

4-4）濃縮ユニットの準備

濃縮フラスコに炭酸水素ナトリウム注射液 0.5 mL を注入し，所定の位置に取り付ける。生理食塩液 5～10 mL を注入したバイアルを取り付ける。

4-5）製品バイアルの取り付け

製品バイアルを所定の位置に取り付ける。

4-6）合成前準備

パーソナルコンピュータより酢酸反応器のフローテスト，リークテスト，パージを実施する。

4-7）試薬の準備

塩酸用注入管に塩酸0.5 mL，蒸留水用注入管に注射用水2 mLを注入する。酢酸反応器を冷却しながら，0.3～0.5 mol/L CH_3MgBr/THF溶液0.4 mLを注入する。

4-8）[^{11}C]CO_2トラップの準備

デュワー瓶に液体窒素を注入し，[^{11}C]CO_2トラップに用いるループコイルを液体窒素に浸す。

4-9）[^{11}C]CO_2の製造

0.2～0.5%の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して$^{14}N(p, \alpha)^{11}C$の核反応により［^{11}C]CO_2を製する。

4-10）[^{11}C]CO_2の回収

[^{11}C]CO_2を含むターゲットガスを液体窒素下のループコイルに回収し，[^{11}C]CO_2を捕集する。

4-11）合成の開始

回収終了後，合成プログラムをスタートさせ，上記製造方法の項に記した方法に従って［^{11}C]酢酸を合成する。

4-12）[^{11}C]酢酸の回収

合成終了後，[^{11}C]酢酸溶液は窒素ガス圧により0.22 μmのメンブレンフィルタを通して，製品バイアル中に回収する。

5）品質検査

上記製品の規格及び試験方法の項に記した方法に従って品質検査を行う。

6）合成終了後の手順

6-1）合成装置の再利用部品以外の消耗品と原材料は全て単回使用とし，適切に廃棄する。

6-2）合成終了後の後処理は取扱説明書に従う。

5.　製品の保管条件，有効期間

用時調製し，保存は行わない。

6.　用法・用量並びに使用上の注意または取扱いの注意

1）用法・用量

360～960 MBq（6～16 MBq/kg体重）を静脈内になるべくボーラスで投与し，直後より30秒～2分ごとに15～30分間のダイナミックスキャンを行う。測定原理等の詳細は臨床編を参照すること。

2）使用上の注意または取扱いの注意

2-1）使用上の注意

・一般的注意

診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし，投与量は最小限度にとどめること。

・高齢者への投与

一般に高齢者では生理的機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

・妊婦，授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には，原則として投与しないことが望ましい。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

・小児への投与

小児等に対する安全性は確立していない（現在までのところ，十分な臨床成績が得られていない）。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

2-2）取扱いの注意

[^{11}C]酢酸注射液による被ばくの防止・軽減のため，放射線障害防止法，医療法，^{11}C多目的合成装置酢酸取扱説明書等に則り，取

り扱うこと。

7. 定期的/変更時の再バリデーション

1）製造設備

a. 定期的な再バリデーション

製造管理，品質管理に用いる機器のうち，校正を必要とする機器について，定期的に校正を実施し，異常や経時変動がないこと，基準内であることを確認する。

対象機器	校正内容	校正頻度
放射能量測定装置	標準線源を用いた校正	1 回／年またはメーカーの指示による頻度

b. 変更時の再バリデーション

製造・品質試験設備の更新，補修，改造などを実施し，対象設備がPET薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低3ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
自動合成装置の更新	検定全試験項目	別途定める。	3 ロットについて実施する。
クリーンベンチ等のHEPA フィルタ交換	製造衛生管理の測定項目	別途定める。	風速、差圧などを別途測定

2）製造プロセス

a. 定期的な再バリデーション（日常的なバリデーション）

製造作業に用いる製造記録などにおいて，定められた手順，基準に従って製造工程管理を実施する。基準に従った結果を与えたロットのみを臨床に供する。

b. 変更時の再バリデーション

製造工程において，そのパラメータ（設定温度・時間など），製造に用いる原材料の規格，メーカー，製造工程そのものの変更などがあり，その変更がPET薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低3ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
CH_3MgBr 等の購入元変更	検定全試験項目	別途定める。	合成に使用する薬剤の規格・基準に合致することが前提

3）品質

a. 定期的再バリデーション

定期的に実施日を設定して（1年に1回以上）回顧的バリデーションを行う。実施法は，回顧的バリデーション実施時の直前10製造分について品質試験（検定）項目の平均，分散を求め，過去の蓄積データとの比較により，分散が大きくなっていないか，平均値に傾向的な変動がないかを確認し，変動が認められた場合は調査対応する。

b. 変更時の再バリデーション

品質試験法（検定法）そのものや，試験に用いる機器，試薬の規格，メーカーなど品質試験の結果に重大な影響を及ぼす可能性のある変更を実施した場合は，実際のPET薬剤を用いた試験を最低3ロット連続で実施し，変更前と同等の結果を得られることを確認した後変更すること。また，変更に関わる記録

を「製品標準書」にファイリングすること。

c. 定期的な品質試験の実施

一部の品質試験項目については，その品質因子が比較的変動しにくいのに対して，試験自体の困難さや，試験実施による試験者（検定者）の被ばくによる不利益を考慮して，定期的な実施としている。これら試験項目については以下の表に基づいて，定期的な試験を実施し，基準内であることを確認する。あわせて過去の試験結果と照らし合わせて，変動傾向がないことを確認する。

試験項目	試験実施頻度	規格
半減期	1回／年以上	品質検定記録参照
確認試験	1回／年以上	品質検定記録参照
放射性異核種	1回／年以上	品質検定記録参照

添付書類

1. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会，ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定），*RADIOISOTOPES*, **58**, 221-245（2009）
2. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定)」に関する解説，*RADIOISOTOPES*, **58**, 247-289（2009）
3. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定)」に関する参考資料，*RADIOISOTOPES*, **58**, 291-442（2009）
4. 日本核医学会，院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン（第2版），平成17年10月，核医学, **42**（2005）
5. 平成16年度厚生労働省科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業 PET検査施設における放射線安全の確保に関する研究班編，FDG–PET検査における安全確保に関するガイドライン（2005）

(6) コリン（^{11}C）注射液

製品標準書

1. 薬剤の名称，成分

1）名称

コリン（^{11}C）注射液

2）成分

成　　分	内容量/1 mL あたり	内容量/1回合成あたり
主　薬： [^{11}C]コリン	合成終了時： ○○○ MBq ～○○ GBq	合成終了時： ○○○ MBq ～○○ GBq
他の成分等： 生理食塩液	1 mL	5 ～10 mL

2. 合成装置

○○○○○○社製　^{11}C 多目的合成装置　ヨウ化メチル合成ユニット，コリン合成ユニット

3.　原料及び製品の規格及び試験方法

1）原材料の規格及び試験方法

a．有機化合物（主な原料）

1	成分名	2-ジメチルアミノエタノール*1) $(CH_3)_2NCH_2CH_2OH$
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○
3	検査と受入れ基準：	検査： 供給元の分析証明書により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 受入れ基準： 品位：特級 純度：≧99.0％
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書の保管。
5	合成使用前のロット検査の規格	肉眼により異常のないことを確認する。
6	保管方法	1. 保管容器：気密なガラスバイアル内に保管する。 2. 保管条件：なるべく涼しい場所で遮光保存。

*1）2-ジメチルアミノエタノールは受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

b．[^{11}C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）の製造に使用するターゲットガス（出発物質）並びにサイクロトロン

【ターゲットガス（出発物質）】

1	ターゲットガス*1)	高純度窒素ガス（酸素添加量 0.2～0.5%）
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○
3	検査と受入れ基準	検査： 供給元の分析証明書により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 受入れ基準： 酸素添加量：0.2～0.5% 窒素ガス純度: 99.9999%
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書の保管。
5	合成使用前の検査	リークの有無，異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。

*1）ターゲットガスは受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

【[^{11}C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）の製造に使用するサイクロトロン】

製造者名：○○○○○○株式会社　　　型式：○○○○

c．製剤に含まれる他の成分

[^{11}C]コリン注射液の調製に以下の薬品を添加する。

成分	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
生理食塩液	製剤の溶媒	○○○社	日本薬局方

*1）生理食塩液は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2）原材料は，肉眼により異常のないことを確認する。

d.［11C］ヨウ化メチルの合成に使用する試薬，消耗品，交換部品

d−1．試薬*1)

名称	使用目的	供給者名*2)	仕様と受入れ基準*3)
1.0 mol/L $LiAlH_4$/THF*4)	ヨウ化メチルの合成	○○○社	分析証明書
THF*4)	1.0 mol/L $LiAlH_4$/THF の希釈	○○○社	分析証明書
0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF*4)	ヨウ化メチルの合成	○○○社	分析証明書
ヨウ化水素酸	ヨウ化メチルの合成	○○○社	試薬特級
Ascarite	ヨウ化メチルの精製	○○○社	20～30 mesh
五酸化リン	ヨウ化メチルの精製	○○○社	試薬特級

*1）試薬の取り扱いは排気装置を備えたドラフト内で行い，試薬の飛散，吸引等に注意して作業すること。使用する器具及びガラス管は十分に乾燥したものを使用する。

*2）試薬は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*3）試薬は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

*4）1.0 mol/L $LiAlH_4$/THF を THF 溶液にて 0.1 mol/L に希釈して使用する。0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF は ABX 社を用いることもできる。

d−2．消耗品，交換部品

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*1)
第 1 反応器	$LiAlH_4$/THF の注入	○○○社	耐熱硬質ガラス
アスカライト管	アスカライト・五酸化リンの充填	○○○社	耐熱硬質ガラス
V バイアル	ヨウ化水素酸の注入	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
石英ウール	試薬の保持	○○○社	Fine
注入口セプタム	反応器の密閉	○○○社	
エクステンションチューブ	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
純窒素ガス	試薬・製剤の移送	○○○社	純度 :> 99.9999%

*1）消耗品，交換部品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2）原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

e.［11C］コリンの合成に使用する試薬，消耗品，交換部品

e−1．試薬

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
エタノール	合成原料の除去	○○○社	特級試薬
消毒用エタノール	リザーバー・流路の洗浄	○○○社	日本薬局方
注射用水	流路・精製カートリッジの洗浄	○○○社	日本薬局方
生理食塩液	製剤の溶解	○○○社	日本薬局方

*1）試薬は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2）試薬は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

e–2．消耗品，交換部品

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
C18カートリッジカラム*3)	原料溶液の充填	○○○社	分析証明書
アクセルCMカートリッジカラム*4)	反応生成物の保持	○○○社	分析証明書
エクステンションチューブ	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針（18 G×38 mm）	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*5)	製剤の滅菌	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*6)	製品バイアルの排気	○○○社	医療機器承認品
三方活栓	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
薬液リザーバー*7)	試薬の充填	○○○社	耐熱硬質ガラス
製品バイアル*7)	製剤の保存	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
純窒素	試薬・製剤の移送	○○○社	純度:> 99.9999%

*1）消耗品，交換部品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2）原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

*3）C18 カートリッジカラムは Waters 社（Sep-Pak Plus C18）を用いることができる。

*4）アクセル CM カートリッジカラム（Sep-Pak Plus Accell CM）は Waters 社の製品である。

*5）滅菌用フィルタは MILLIPORE 社（Millex-GS）を用いることができる。

*6）製品バイアルの排気用フィルタは MILLIPORE 社（Dualex）を用いることができる。

*7）薬液リザーバー，製品バイアルは，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

f．標準物質

以下の化合物を［^{11}C］コリン注射液の品質管理用として用いる。

標準物質		供給者名	仕様と受入れ基準*1)
1	2-ジメチルアミノエタノール	○○○社	特級
2	コリン	○○○社	化学用
3	エタノール	○○○社	試薬特級

*1）各標準物質は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

2）製品の規格及び試験方法

2‒1）製品の規格及び試験頻度

項　目	規　格　値	頻　度[*1)]
1. 規格		
1-1. ロットあたりの容量	5～10 mL	毎合成後
1-2. 放射能	―	毎合成後
1-3. 比放射能	12 GBq/μmol 以上	1 回／年以上
1-4. 半減期	19～21 分	1 回／年以上
2. 性状		
2-1. 性状	澄明	毎合成後
2-2. 粒子の有無	認めない	毎合成後
3. エンドトキシン試験	150 EU 未満	毎合成後
4. 無菌試験	菌の発育を認めない	毎合成後（事後）
5. pH	5.0～8.0	毎合成後
6. 確認試験	511 keV にピークを認める	1 回／年以上
7. 純度試験		
7-1. 放射性異核種	511 keV 及び 1022 keV 以外にピークを認めない	1 回／年以上
7-2. 放射化学的純度	95%以上	毎合成後
7-3. ジメチルアミノエタノール	350 nmol/mL 以下	1 回／年以上

*1）頻度

・初めて合成を行うとき，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合（たとえば，新しい作業者の参入）には，全ての検定を実施し，3 ロット連続して適合していることを確認する。

・毎合成後：毎回の合成後，検定を実施する。

・1 回/年以上：1 年に 1 回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。

・毎合成後（事後）：使用開始前に，3 ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3 ロット連続した検定において適合することを確認する。

2-2）製品の試験方法

項目	試験方法
1. 規格	
1-1. ロットあたりの容量	無色のガラス容器の外部を清浄にし，[^{11}C]コリン薬剤の液量を容器に付された目盛りにて鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
1-2. 放射能	[^{11}C]コリン薬剤の全部または一部の放射能をガンマ線測定法*1)により測定する。
1-3. 比放射能	[^{11}C]コリン薬剤の放射能及び液体クロマトグラフ法を用いて測定したコリンの量から算出する*2)。
1-4. 半減期	[^{11}C]コリン薬剤の放射能の減衰を，ガンマ線測定法*1)に従って同じ測定条件で測定し，放射能の半減期を算出する。
2. 性状	
2-1. 性状	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
2-2. 粒子の有無	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
3. エンドトキシン試験	日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法を用いて行う*3)。
4. 無菌試験	日本薬局方に定める無菌試験法または血液培養システム*4)を用いて行う。
5. pH	日本薬局方に定める pH 測定法または pH 試験紙*5)を用いて行う。
6. 確認試験	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7. 純度試験	
7-1. 放射性異核種	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7-2. 放射化学的純度	ラジオ液体クロマトグラフ法*6)にて行う。得られたラジオクロマトグラムの面積比から純度を求める。
7-3. ジメチルアミノエタノール	水素炎イオン化検出器または質量分析計を備えたガスクロマトグラフ法*7)または質量分析計を備えた液体クロマトグラフ法にて行う*8)。

*1）ガンマ線測定法

[^{11}C]コリン薬剤の放射能あるいはガンマ線スペクトルの測定は，あらかじめ標準線源によって校正されたガンマ線スペクトロメータ，井戸型シンチレーション計数装置または井戸型電離箱式キャリブレータ（またはキュリーメータ）により行うものとし，その方法は「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定)」のⅢ．一般試験法　4 ガンマ線測定法に準じる。

*2）比放射能測定法

[^{11}C]コリン薬剤の一定量を精密に量り，放射能をガンマ線測定法*1)に従って定量する。質量分析計を用いる液体クロマトグラフ法によりコリン標準液について検量線を作成する。[^{11}C]コリン薬剤の一定量について同様の試験を行い，検量線より [^{11}C]コリン薬剤のコリンの量を求め，比放射能を算出する。液体クロマトグラフ法において，カラムとして Spelco 社製の SUPELCOSIL ABZ＋Plus 5 μm（内径 4.6 mm ×長さ 150 mm）を用い，移動相として 0.1% ギ酸と 50% メタノールの混液，室温の条件で測定したときの質量分析計により検出されるコリン（塩酸塩）の保持容量は 1.1 mL，M/Z 値は 104.1（M^+）である。

*3）エンドトキシン試験法

比濁法によるエンドトキシン測定装置として，和光純薬工業「トキシノメーター」を用いることができる。また比色法によるエンドトキシン測定装置として，生化学工業「ウェルリーダー SK 603」を用いることができる。

*4）血液培養システム

血液培養法による無菌試験法は，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」のⅢ．一般試験法　11　無菌試験法に準じて行う。

血液培養システムによる試験法では，細菌の代謝物であるガス状化合物によって生じる培養ボトルの内圧上昇を，溶液ボトルと細い針で接続されたグロスシグナルへの培養液の流入を観察することにより，試料中の細菌の有無を判定する。

本法にはオクソイド社血液培養システム「シグナル」を用いることができる。

*5）pH 試験紙

pH 試験紙には，Whatman 社「Type CF」及び相当品を用いることができる。

*6）ラジオ液体クロマトグラフ法

GL Sciences 社製の Inertsil ODS-2（内径 6 mm×長さ 250 mm）のカラムを使用し，室温で 0.001 mol/L ナフタレン-2-スルホン酸と 0.05 mol/L リン酸の混液を移動相とするとき，示差屈折計により検出されるコリンの保持容量は約 11.7 mL である。また，カラムとして Whatman 社製の Partisil SCX 10 U（内径 4.6 mm×長さ 250 mm）を使用し，室温で 0.25 mol/L リン酸二水素ナトリウムとアセトニトリルの混液（4：1）を移動相とするとき，示差屈折計により検出されるコリンの保持容量は約 9.6 mL である。

*7）ガスクロマトグラフ法

カラムとしてアミン分析用 CP-WAX キャピラリーカラム（内径 0.32 mm×長さ 25 mm）キャリアガスにヘリウム（30 mL/min）を使用し，カラム温度を 50 ℃から 220 ℃まで 10 ℃/min の割合で上昇するとき，水素イオン化検出器または質量分析計を用いて検出されるジメチルアミノエタノールの保存時間は約 6.5 分である。

*8）液体クロマトグラフ法

カラムとして Spelco 社製の SUPELCOSIL ABZ + Plus 5 μm（内径 4.6 mm×長さ 150 mm）を用い，移動相として 0.1% ギ酸と 50% メタノールの混液，室温の条件で測定したときの質量分析計により検出されるジメチルアミノエタノールの保持容量は 1.1 mL，M/Z 値は 90.1（MH^+）である。

4. [^{11}C]ヨウ化メチルの製造方法及び手順

1）製造に使用する装置

製造者名：○○○○○株式会社　　型式：^{11}C 多目的合成装置　ヨウ化メチル合成ユニット

2）各ロットに使用する試薬類

[^{11}C]ヨウ化メチルは以下の試薬類を用いて製造する。

試薬の名称	試薬の使用目的	使用量
高純度窒素ガス（酸素添加量 0.2～0.5%）	[11C]CO_2 の製造	－
[11C]CO_2	合成原料	○～○○ GBq*1)
0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF	[11C]ヨウ化メチルの合成	0.5 mL
ヨウ化水素酸	[11C]ヨウ化メチルの合成	0.4 mL
Ascarite	[11C]ヨウ化メチルの精製	約 1 g
五酸化リン	[11C]ヨウ化メチルの精製	約 1 g

*1）ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には，[11C]CO_2 の放射能量のみを変更し，他のものに関しては，変更しないこと。

3）製造方法

3-1）0.2～0.5% の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して $^{14}N(p, \alpha)^{11}C$ の核反応により［11C]CO_2 を製する。

3-2）[11C]CO_2 を含むターゲットガスを 0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF 溶液中に吹き込み，還元する。

3-3）THF 溶媒を窒素気流下で加熱し，蒸発させて除く。冷却後，ヨウ化水素酸を加え，[11C]メタノールを生成する。

3-4）[11C]メタノールを加熱し，ヨウ化水素酸と反応させて［11C]ヨウ化メチルを生成する。

3-5）生成した［11C]ヨウ化メチルを［11C]コリン合成ユニットに供給する。

4）製造手順

4-1）合成ユニットの準備

アスカライト管にアスカライトと五酸化リンを充填する。V バイアルにヨウ化水素酸を注入する。合成ユニットの所定の位置に第 1 反応器，アスカライト管，V バイアルを取り付ける。

4-2）合成ユニットの確認

合成ユニットのヨウ化メチル供給配管，ターゲット回収ライン，Waste 配管ラインの確認を行う。

4-3）合成前準備

パーソナルコンピュータより第 1 反応器，アスカライト管のフローテスト，リークテスト，パージを実施する。

4-4）[11C]CO_2 の製造

0.2～0.5% の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して $^{14}N(p, \alpha)^{11}C$ の核反応により［11C]CO_2 を製する。

4-5）$LiAlH_4$/THF の注入

照射終了直前に，−20℃ に冷却した第 1 反応器に 0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF を注入する。

4-6）[11C]CO_2 の回収

[11C]CO_2 を含むターゲットガスを回収し，0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF 溶液中に［11C]CO_2 を捕集する。

4-7）合成の開始

回収終了後，合成プログラムをスタートさせ，上記製造方法の項に記した方法に従って［11C]ヨウ化メチルを合成する。

4-8）[11C]ヨウ化メチルの供給

合成終了後，[11C]コリン合成ユニットに［11C]ヨウ化メチルを供給する。

5. [11C]コリンの製造方法及び手順

1）製造に使用する装置

製造者名：○○○○○○株式会社　　型式：11C 多目的合成装置　コリン合成ユニット

2）各ロットに使用する試薬類

[11C]コリン注射液の各ロットは以下の試薬類を用いて製造する。

試薬の名称	試薬の使用目的	使用量
[11C]ヨウ化メチル	合成原料（出発物質）	○○GBq*1)
ジメチルアミノエタノール	合成原料	100 μL
エタノール	合成原料の除去	10 mL
注射用水	精製カートリッジの洗浄	10 mL
生理食塩液	製剤の溶解	5～10 mL
C18カートリッジカラム	原料溶液の充填	1個
アクセルCMカートリッジカラム	反応生成物の保持	1個

*1）ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には，[11C]ヨウ化メチルの放射能量のみを変更し，他のものに関しては，変更しないこと。

3）製造方法

3–1）ヨウ化メチル合成ユニットより［11C］ヨウ化メチルを合成し，[11C]コリン合成ユニットに不活性気流下の［11C]ヨウ化メチルを導入する。

3–2）ジメチルアミノエタノールを注入したSep-Pak Plus C18に不活性気流下で［11C］ヨウ化メチルを通し，反応させる。

3–3）未反応の試薬をエタノール，注射用水で洗浄し，除去する。

3–4）洗浄後，生理食塩液でカートリッジカラムから目的物を溶出し，0.22 μmのメンブレンフィルタを通して注射用製剤とする。

4）製造手順

4–1）[11C]コリン合成ユニットの準備

合成ユニットの流路を消毒用エタノールと注射用水で洗浄する。洗浄後，乾熱滅菌処理をした薬液リザーバー，三方活栓，ヨウ化メチル供給配管を取り付ける。

4–2）合成原料の準備

ジメチルアミノエタノール（100 μL）をSep-Pak Plus C18に注入する。

4–3）Sep-Pak Plus C18，精製カラムの取り付け

Sep-Pak Plus C18, アクセルCMカートリッジカラムの順に接続し，合成ユニットの所定の位置に取り付ける。

4–4）試薬の準備

所定の薬液リザーバーにエタノール（10 mL），注射用水(10 mL)，生理食塩液(5～10 mL）を注入する。

4–5）製品バイアルの取り付け

製品バイアルを所定の位置にセットする。

4–6）ヨウ化メチル合成と回収

ヨウ化メチル合成ユニットとコリン合成ユニットの準備ができたら，[11C]ヨウ化メチルの合成を開始し，[11C]コリン合成ユニットに回収する。

4–7）合成の開始

回収終了後，上記製造方法の項で記した方法に従って［11C]コリンを合成する。

4–8）[11C]コリンの回収

合成終了後，[11C]コリン溶液は窒素ガス圧により0.22 μmのメンブレンフィルタを通して，製品バイアル中に回収する。

5）品質検査

上記製品の規格及び試験方法の項に記した方法に従って品質検査を行う。

6）合成終了後の手順

6–1）合成装置の再利用部品以外の消耗品と原材料は全て単回使用とし，適切に廃棄する。

6–2）合成終了後の後処理は取扱説明書に従う。

6. 製品の保管条件，有効期間

用時調製し，保存は行わない。

7. 用法・用量並びに使用上の注意または取扱いの注意

1）用法・用量

2D収集では240～900MBq(4～15MBq/kg体重)，約5分後より1回撮影するか，または直後より連続撮影する。全身スキャンも有用である。3D収集の場合は適宜投与量を減らす。腹部や骨盤部を撮影するときは，腸管や尿中の放射能を下げるために，空腹時に検査を行うことが望ましい。更に，正常腸管や尿と腫瘍集積との鑑別のために，時間をおいて（たとえば20分後に）再撮影して分布の変化を見る方法や，連続撮影して時間経過を見る方法も有効である。測定原理等の詳細は臨床編を参照すること。

2）使用上の注意または取扱いの注意

2-1）使用上の注意

・一般的注意

診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし，投与量は最小限度にとどめること。

・高齢者への投与

一般に高齢者では生理的機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

・妊婦，授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には，原則として投与しないことが望ましい。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

・小児への投与

小児等に対する安全性は確立していない（現在までのところ，十分な臨床成績が得られていない）。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

2-2）取扱いの注意

[^{11}C]コリン注射液による被ばくの防止・軽減のため，放射線障害防止法，医療法，^{11}C多目的合成装置ヨウ化メチル，コリン取扱説明書等に則り，取り扱うこと。

8. 定期的/変更時の再バリデーション

1）製造設備

a．定期的な再バリデーション

製造管理，品質管理に用いる機器のうち，校正を必要とする機器について，定期的に校正を実施し，異常や経時変動がないこと，基準内であることを確認する。

対象機器	校正内容	校正頻度
放射能量測定装置	標準線源を用いた校正	1回/年またはメーカーの指示による頻度

b．変更時の再バリデーション

製造・品質試験設備の更新，補修，改造などを実施し，対象設備がPET薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低3ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
自動合成装置の更新	検定全試験項目	別途定める。	3 ロットについて実施する。
クリーンベンチ等のHEPAフィルタ交換	製造衛生管理の測定項目	別途定める。	風速、差圧などを別途測定

2）製造プロセス

a．定期的な再バリデーション（日常的なバリデーション）

製造作業に用いる製造記録などにおいて，定められた手順，基準に従って製造工程管理を実施する。基準に従った結果を与えたロットのみを臨床に供する。

b．変更時の再バリデーション

製造工程において，そのパラメータ（設定温度・時間など），製造に用いる原材料の規格，メーカー，製造工程そのものの変更などがあり，その変更がPET薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低3ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
ジメチルアミノエタノール等の購入元変更	検定全試験項目	別途定める。	合成に使用する薬剤の規格・基準に合致することが前提

3）品質

a．定期的再バリデーション

定期的に実施日を設定して（1年に1回以上）回顧的バリデーションを行う。実施法は，回顧的バリデーション実施時の直前10製造分について品質試験（検定）項目の平均，分散を求め，過去の蓄積データとの比較により，分散が大きくなっていないか，平均値に傾向的な変動がないかを確認し，変動が認められた場合は調査対応する。

b．変更時の再バリデーション

品質試験法（検定法）そのものや，試験に用いる機器，試薬の規格，メーカーなど品質試験の結果に重大な影響を及ぼす可能性のある変更を実施した場合は，実際のPET薬剤を用いた試験を最低3ロット連続で実施し，変更前と同等の結果を得られることを確認した後変更すること。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

c．定期的な品質試験の実施

一部の品質試験項目については，その品質因子が比較的変動しにくいのに対して，試験自体の困難さや，試験実施による試験者（検定者）の被ばくによる不利益を考慮して，定期的な実施としている。これら試験項目については以下の表に基づいて，定期的な試験を実施し，基準内であることを確認する。あわせて過去の試験結果と照らし合わせて，変動傾向がないことを確認する。

試験項目	試験実施頻度	規格
比放射能	1回／年以上	品質検定記録参照
半減期	1回／年以上	品質検定記録参照
確認試験	1回／年以上	品質検定記録参照
放射性異核種	1回／年以上	品質検定記録参照
ジメチルアミノエタノール	1回／年以上	品質検定記録参照

添付書類
1. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会，ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定），*RADIOISOTOPES*, **58**, 221-245（2009）
2. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定）」に関する解説，*RADIOISOTOPES*, **58**, 247-289（2009）
3. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定）」に関する参考資料，*RADIOISOTOPES*, **58**, 291-442（2009）
4. 日本核医学会，院内製造された FDG を用いて PET 検査を行うためのガイドライン（第 2 版），平成 17 年 10 月，核医学, **42**（2005）
5. 平成 16 年度厚生労働省科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業 PET 検査施設における放射線安全の確保に関する研究班編，FDG-PET 検査における安全確保に関するガイドライン（2005）

(7) フッ化ナトリウム（^{18}F）注射液

製品標準書

1. 薬剤の名称，成分
 1) 名称
 フッ化ナトリウム（^{18}F）注射液（[^{18}F]NaF 注射液）
 2) 成分

成　　分	内容量/1 mL あたり	内容量/1 回合成あたり
主　薬： [^{18}F]フッ化ナトリウム	合成終了時： ○○MBq ～ ○○GBq	合成終了時： ○○MBq ～ ○○GBq
他の成分等： 生理食塩液 注射用水 7%炭酸水素ナトリウム		6～8 mL

2. 合成装置の医療機器承認番号
 ○○○○○○社製　　フッ化ナトリウム合成装置○○○○

3.　原材料及び製品の規格及び試験方法

1）原材料の規格及び試験方法

a. フッ化物（^{18}F）イオンの製造に使用するターゲット水（出発物質）並びにサイクロトロン

【ターゲット水（出発物質)】

1	ターゲット水*1)	$[^{18}O]H_2O$
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○
3	検査と受入れ基準	検査： 供給元の分析証明書または添付書類Ⅲの方法により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 肉眼により異常のないことを確認する。 受入れ基準： 無色澄明の液体 粒子・異物を認めない 純度（$H_2{}^{18}O>97\%$） 電気伝導度($<0.3mS/m$)
4	製造のために使用するロット検査の規格	供給元の分析証明書または添付書類Ⅲの方法により，上記受入れ基準を満たしていることを確認する。
5	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書のコピーは，添付書類Ⅱに示す。

*1）ターゲット水は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

【フッ化物（^{18}F）イオンの製造に使用するサイクロトロン】

製造者名：〇〇〇〇〇〇株式会社　　　型式：〇〇〇〇

b. 製剤に含まれる他の成分

[^{18}F]フッ化ナトリウム注射液の調製に以下の薬品を添加する。

成分	使用目的	供給者名	仕様と受入れ基準*1)
生理食塩液	製剤の溶媒	○○○社	日本薬局方

*1）原材料は，肉眼により異常のないことを確認する。

c．合成に使用する試薬，カラム，消耗品，交換部品，ガス

名称	使用目的	供給者名	仕様と受入れ基準*1)
消毒用エタノール	イオン交換カートリッジの消毒	○○○社	日本薬局方
注射用水	イオン交換カートリッジの洗浄 不純物の除去	○○○社	日本薬局方
イオン交換カートリッジ*2)	フッ素イオンの吸着 不純物の除去	○○○社	添付書類
7%炭酸水素ナトリウム	イオン交換カートリッジのコンディショニング フッ素イオンの溶出	○○○社	日本薬局方
エクステンションチューブ	製剤の移送 試薬の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬の移送 製剤の移送	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*3)	製剤の滅菌	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*4)	製品バイアルの排気	○○○社	医療機器承認品
製品バイアル*5)	製剤の保存	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
純窒素	試薬･製剤の移送	○○○社	純度:> 99.9999%

*1）原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

*2）イオン交換樹脂は Waters 社（Sep-Pak Plus Accell Plus QMA）を用いることができる。

*3）滅菌用フィルタは MILLIPORE 社（Millex-GS Vented）を用いることができる。

*4）製品バイアルの排気用フィルタは MILLIPORE 社（Millex-GS）を用いることができる。

*5）製品バイアルは，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

2）製品の規格及び試験方法

2‒1）製品の規格及び試験頻度

項　目	規　格　値	頻　度*1)
1．規格		
1-1．ロットあたりの容量	7 mL±1 mL	毎合成後
1-2．放射能	−	毎合成後
1-3．半減期	105 ～ 115 分	毎合成後
2．性状		
2-1．性状	澄明	毎合成後
2-2．粒子の有無	認めない	毎合成後
3．エンドトキシン試験	150 EU 未満	毎合成後
4．無菌試験	菌の発育を認めない	毎合成後（事後）
5．pH	5.0～9.0	使用日ごとに 1 回
6．確認試験	511 keV にピークを認める	1 回／年以上
7．純度試験		
7-1．放射性異核種	511 keV 及び 1 022 keV 以外にピークを認めない	1 回／年以上
7-2．放射化学的純度	95%以上	毎合成後
7-3．エタノール	2 000 ppm 以下	1 回／年以上

*1）頻度

・初めて合成を行うとき，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合（例えば，新しい作業者の参入）には，全ての検定を実施し，3ロット連続して適合していることを確認すること。

・毎合成後：毎回の合成後，検定を実施する。

・1回/年以上：1年に1回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。

・毎合成後（事後）：使用開始前に，3ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3ロット連続した検定において適合すること。

2-2）製品の試験方法

項目	試験方法
1.　規格	
1-1.　ロットあたりの容量	無色のガラス容器の外部を清浄にし，[^{18}F]NaF薬剤の液量を，容器に付された目盛りにて鉛ガラス越し距離50cmで肉眼にて観察する。
1-2.　放射能	[^{18}F]NaF 薬剤の全部または一部の放射能をガンマ線測定法*1)により測定する。
1-3.　半減期	[^{18}F]NaF薬剤の放射能の減衰を，ガンマ線測定法*1)に従って同じ測定条件で測定し，放射能の半減期を算出する。
2.　性状	
2-1.　性状	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離50cmで肉眼にて観察する。
2-2.　粒子の有無	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離50cmで肉眼にて観察する。
3.　エンドトキシン試験	日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法*2)を用いて行う。
4.　無菌試験	日本薬局方に定める無菌試験法または血液培養システム*3)を用いて行う。
5.　pH	日本薬局方に定めるpH測定法またはpH試験紙*4)により測定する。
6.　確認試験	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による。
7.　純度試験	
7-1.　放射性異核種	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による。
7-2.　放射化学的純度	ラジオ液体クロマトグラフ法*5)にて行う。得られた放射能クロマトグラムの面積比から純度を求める。
7-3.　エタノール	水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う*6)。

*1）ガンマ線測定法

[^{18}F]NaF薬剤の放射能あるいはガンマ線スペクトルの測定は，あらかじめ標準線源によって校正されたガンマ線スペクトロメータ，井戸型シンチレーション計数装置または井戸型電離箱式キャリブレータ（またはキュリーメータ）により行うものとし，その方法は「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」のⅢ．一般試験法　4 ガンマ線測定法に準じる。

*2）エンドトキシン試験法

比濁法によるエンドトキシン測定装置として，和光純薬工業「トキシノメーター」を用いることができる。また比色法によるエンドトキシン測定装置として，生化学工業「ウェルリーダーSK603」を用いることができる。

*3）血液培養システム

血液培養システムによる無菌試験法は，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定)」のⅢ．一般試験法　11 無菌試験法に準じて行う。

血液培養システムによる無菌試験法では，細菌の代謝産物であるガス状化合物によって生じる培養ボトルの内圧上昇を，培養ボトルと細い針で接続されたグロスシグナルへの培養液の流入を観察し，試料中の細菌の有無を判定する。

本法には，オクソイド社血液培養システム「シグナル」を用いることができる。

*4）pH 試験紙

pH 試験紙には，Whatman 社「Type CF」及び相当品を用いることができる。

*5）ラジオ液体クロマトグラフ法

カラムとしてダイオネクス社「IonPak　AS14　4×250 mm」及び「IonPak　AG14　4×50 mm」を用い，移動相として 3.5 mmol/L　Na_2CO_3，1.0 mmol/L　$NaHCO_3$，流量 1.2 mL/分の条件で測定したとき，^{18}F−フッ化物イオンの保持時間は 3.0 分前後である。

*6）ガスクロマトグラフ法

水素イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて測定する。カラムとして島津製作所「TSG-1 15% SHINCARBON　A60/80　3.2×3 100 mm」を用い，カラム温度 90 ℃，インジェクタ温度 180 ℃，FID 温度 180 ℃，キャリアガス N_2 70 kPa の条件で測定したときエタノールの保持時間は 4.1 分前後である。

4. [^{18}F]フッ化ナトリウムの製造方法及び手順

1）製造に使用する装置

製造者名：○○○○○○株式会社　　型式：フッ化ナトリウム合成装置○○○○

2）各ロットに使用する試薬類

[^{18}F]フッ化ナトリウムは以下の試薬類を用いて製造される。

試薬の名称	試薬の使用目的	使用量
[^{18}O]水（[^{18}O]H_2O）	フッ化物イオン(^{18}F)の製造	2.5 mL
[^{18}F]フッ化ナトリウム	製造物質	○○ GBq*1)
消毒用エタノール	イオン交換カートリッジの消毒	10 mL
7%炭酸水素ナトリウム	イオン交換カートリッジのコンディショニング	5 mL
0.35%炭酸水素ナトリウム	フッ素イオンの溶出	2 mL
注射用水	イオン交換カートリッジの洗浄 不純物の除去	30 mL
生理食塩液	製剤の溶媒	5 mL
イオン交換カートリッジ	フッ化物イオンの吸着 製剤の精製 （不純物の除去）	1 個

*1）ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には，[^{18}F]フッ化ナトリウムの放射能量のみを変更し，他のものに関しては，変更しないこと。

3）製造方法

3-1）[^{18}O]H_2Oを含むターゲット水に陽子を照射して$^{18}O(p,n)^{18}F$の核反応により[^{18}F]フッ素イオンを製する。

3-2）回収液をイオン交換樹脂に通して[^{18}F]フッ素イオンを保持させ，不純成分を通過させる。

3-3）イオン交換樹脂を注射用水で洗浄し，残留する不純成分を洗い流す。

3-4）洗浄後，0.35% 炭酸水素ナトリウムによりイオン交換カートリッジに保持された[^{18}F]フッ素イオンを溶出し，0.22 μm のメンブレンフィルタを通して注射用製剤とする。

4）製造手順

4-1）ディスポーザブル部品の準備

合成に使用する一日ごとの合成ユニット，試薬,カラム,消耗品,再利用部品を準備する。

イオン交換カートリッジは消毒用エタノール，注射用水，7% 炭酸水素ナトリウム水溶液，注射用水の順に洗浄する。

4-2）合成装置の準備

合成装置の所定の位置に合成ユニット，試薬，カラム，消耗品，廃液バイアル，製品バイアル，ターゲット回収ラインを取り付ける。

4-3）ターゲット水の準備

[^{18}O]H_2Oをターゲットボックスへ充填する。

4-4）[^{18}F]フッ素イオンの製造

[^{18}O]H_2Oに陽子を照射して，$^{18}O(p,n)^{18}F$の核反応により，[^{18}F]フッ素イオンを製する。

4-5）[^{18}F]フッ化物イオン回収と合成

コンピュータの回収開始ボタンを押し，[^{18}F]フッ素イオンを含むターゲット水を回収する。回収終了後，合成開始ボタンを押す。以後，上記製造方法の項に記した方法に従って自動的に [^{18}F]フッ化ナトリウムを合成する。合成終了後，[^{18}F]フッ化ナトリウム溶液は窒素ガス圧により 0.22 μm のメンブレンフィルタを通して，滅菌バイアル中に回収する。

5）品質検査

上記製品の規格及び試験方法の項に記した方法に従って品質検査を行う。

6）合成終了後の手順

6-1）合成装置の再利用部品以外の消耗品と原材料は全て単回の使用とし，適切に廃棄する。

6-2）合成終了後の後処理は取扱説明書に従う。

5.　製品の保管条件，有効期間

用時調製し，保存は行わない。

6.　用法・用量並びに使用上の注意または取扱いの注意

1）用法・用量

150 ～ 300 MBq（2.5 ～ 5 MBq/kg 体重）を経静脈投与する。測定原理等の詳細は臨床編を参照すること。

2）使用上の注意または取扱いの注意

2-1）使用上の注意

・一般的注意

診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし，投与量は最小限度にとどめること。

・高齢者への投与

一般に高齢者では生理的機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

・妊婦，授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には，原則として投与しないことが望ましいが，診断上の有益性が被ば

くによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

・小児への投与

小児等に対する安全性は確立していない(現在までのところ，十分な臨床成績が得られていない)。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

2-2）取扱いの注意

[^{18}F]フッ化ナトリウム注射液による被ばくの防止・軽減のため，放射線障害防止法，医療法，フッ化ナトリウム合成装置○○○○取扱説明書等に則り，取り扱うこと。

7. 定期的/変更時の再バリデーション

1）製造設備

a. 定期的な再バリデーション

製造管理，品質管理に用いる機器のうち，校正を必要とする機器について，定期的に校正を実施し，異常や経時変動がないこと，基準内であることを確認する。

対象機器	校正内容	校正頻度
放射能量測定装置	標準線源を用いた校正	1 回／年またはメーカーの指示による頻度

b. 変更時の再バリデーション

製造・品質試験設備の更新，補修，改造などを実施し，対象設備が PET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低 3 ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
自動合成装置の更新	検定全試験項目	別途定める。	3 ロットについて実施する。
クリーンベンチ等の HEPA フィルタ交換	製造衛生管理の測定項目	別途定める。	風速，差圧などを別途測定

2）製造プロセス

a. 定期的な再バリデーション（日常的なバリデーション）

製造作業に用いる製造記録などにおいて，定められた手順，基準に従って製造工程管理を実施する。基準に従った結果を与えたロットのみを臨床に供する。

b. 変更時の再バリデーション

製造工程において，そのパラメータ（設定温度・時間など)，製造に用いる原材料の規格，メーカー，製造工程そのものの変更などがあり，その変更が PET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低 3 ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
無水エタノールの添加量（ターゲット材料）等の変更	検定全試験項目	別途定める。	合成に使用する薬剤の規格・基準に合致することが前提

3）品質

a. 定期的再バリデーション

定期的に実施日を設定して（1年に1回以上）回顧的バリデーションを行う。実施法は，回顧的バリデーション実施時の直前10製造分について品質試験（検定）項目の平均，分散を求め，過去の蓄積データとの比較により，分散が大きくなっていないか，平均値に傾向的な変動がないかを確認し，変動が認められた場合は調査対応する。

b. 変更時の再バリデーション

品質試験法（検定法）そのものや，試験に用いる機器，試薬の規格，メーカーなど品質試験の結果に重大な影響を及ぼす可能性のある変更を実施した場合は，実際のPET薬剤を用いた試験を最低3ロット連続で実施し，変更前と同等の結果を得られることを確認した後変更すること。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

c. 定期的な品質試験の実施

一部の品質試験項目については，その品質因子が比較的変動しにくいのに対して，試験自体の困難さや，試験実施による試験者（検定者）の被ばくによる不利益を考慮して，定期的な実施としている。これら試験項目については以下の表に基づいて，定期的な試験を実施し，基準内であることを確認する。あわせて過去の試験結果と照らし合わせて，変動傾向がないことを確認する。

試験項目	試験実施頻度	規格
確認試験	1回／年以上	品質検定記録参照
放射性異核種	1回／年以上	品質検定記録参照

添付書類

1. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会，ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定），*RADIOISOTOPES*, **58**, 221-245（2009）
2. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定)」に関する解説，*RADIOISOTOPES*, **58**, 247-289（2009）
3. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定)」に関する参考資料，*RADIOISOTOPES*, **58**, 291-442(2009)
4. 日本核医学会，院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン（第2版），平成17年10月，核医学, **42**（2005）
5. 平成16年度厚生労働省科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業 PET検査施設における放射線安全の確保に関する研究班編，FDG-PET検査における安全確保に関するガイドライン（2005）

(8) フルマゼニル（^{11}C）注射液

製品標準書

1. 薬剤の名称，成分

1）名称

フルマゼニル（^{11}C）注射液

2）成分

成　　分	内容量/1 mL あたり	内容量/1 回合成あたり
主　薬： [^{11}C]フルマゼニル	合成終了時： ○○○ MBq～○○ GBq	合成終了時： ○○○ MBq～○○ GBq
他の成分等： 生理食塩液 アスコルビン酸注射液	 1 mL 0.01 mL	 8～10 mL 0.1 mL

2.　合成装置

○○○○○○社製　^{11}C 多目的合成装置

3.　原料及び製品の規格及び試験方法

1）原材料の規格及び試験方法

a. 有機化合物（主な原料）

1	成分名	Desmethyl flumazenil*1) ($C_{14}H_{12}FN_3O_3$)
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○　（外国の場合は国名も記載）
3	検査と受入れ基準：	検査： 供給元の分析証明書により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 受入れ基準： 無色の結晶 融点:286～289℃ 純度:≧99.0%
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書の保管。
5	合成使用前のロット検査の規格	肉眼により異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。
6	保管方法	1. 保管容器：気密な遮光ガラスバイアル内に保管する。 2. 保管条件：室温デシケータ内。

*1）Desmethyl flumazenil は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

b. [^{11}C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）の製造に使用するターゲットガス（出発物質）並びにサイクロトロン

【ターゲットガス（出発物質）】

1	ターゲットガス*1)	高純度窒素ガス（酸素添加量 0.2～0.5%）
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○
3	検査と受入れ基準	検査： 供給元の分析証明書により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 受入れ基準： 酸素添加量：0.2～0.5% 窒素ガス純度：99.9999%
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書の保管。
5	合成使用前の検査	リークの有無，異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。

*1）ターゲットガスは受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

【[^{11}C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）の製造に使用するサイクロトロン】
製造者名：○○○○○○株式会社　　　型式：○○○○

c. 製剤に含まれる他の成分
[^{11}C]フルマゼニル注射液の調製に以下の薬品を添加する。

成分	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
生理食塩液	製剤の溶媒	○○○社	日本薬局方
アスコルビン酸注射液	製剤の分解防止	○○○社	日本薬局方

*1) 試薬は受け入れ基準を満たした相当品を用いることができる。
*2) 原材料は，肉眼により異常のないことを確認する。

d. [^{11}C]ヨウ化メチル，[^{11}C]メチルトリフレートの合成に使用する試薬，消耗品，交換部品
[^{11}C]ヨウ化メチル，[^{11}C]メチルトリフレートの合成（液相法）

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
1.0 mol/L $LiAlH_4$/THF*3)	[^{11}C]ヨウ化メチルの合成	○○○社	分析証明書
THF*3)	1.0 mol/L $LiAlH_4$/THF の希釈	○○○社	分析証明書
0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF	[^{11}C]ヨウ化メチルの合成	○○○社	分析証明書
ヨウ化水素酸	[^{11}C]ヨウ化メチルの合成	○○○社	試薬特級
アスカライト	[^{11}C]ヨウ化メチルの精製	○○○社	20～30 mesh
五酸化リン	[^{11}C]ヨウ化メチルの精製	○○○社	試薬特級
AgOTf	[^{11}C]メチルトリフレートの合成	○○○社	―
第 1 反応器	$LiAlH_4$/THF の注入	○○○社	耐熱硬質ガラス
アスカライト管	アスカライト・五酸化リンの充填	○○○社	耐熱硬質ガラス
V バイアル	ヨウ化水素酸の注入	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
エクステンションチューブ	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
純窒素ガス	試薬・製剤の移送	○○○社	純度：> 99.9999%

*1) 試薬，消耗品，交換部品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。
*2) 試薬，消耗品，交換部品は全て，肉眼により異常のないことを確認する。試薬の取り扱いは排気装置を備えたドラフト内で行い，試薬の飛散，吸引等に注意して作業すること。使用する器具及びガラス管は十分に乾燥したものを使用する。
*3) 1.0 mol/L　$LiAlH_4$/THF を THF 溶液にて 0.1 mol/L に希釈して使用する。0.1 mol/L　$LiAlH_4$/THF は ABX 社を用いることもできる。

e. [^{11}C]フルマゼニル合成に使用する試薬，消耗品，交換部品

e-1. [^{11}C]ヨウ化メチル法による [^{11}C]フルマゼニル合成

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
N,*N*-ジメチルホルムアミド	合成原料の溶解	○○○社	試薬特級
水素化ナトリウム，油性	脱プロトン剤	○○○社	化学用
ヘキサン	水素化ナトリウムの調整	○○○社	試薬特級
アセトニトリル	分取溶媒	○○○社	HPLC 用
リン酸	分取溶媒	○○○社	試薬特級
HPLC 分取溶媒	反応液の希釈・移送	○○○社	―
界面活性剤	製剤の溶解剤	○○○社	試薬特級
アスコルビン酸注射液	製剤の分解防止	○○○社	日本薬局方
生理食塩液	製剤の溶媒	○○○社	日本薬局方
エクステンションチューブ	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*3)	製剤の滅菌	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*4)	製品バイアルの排気	○○○社	医療機器承認品
第 2 反応器	[^{11}C]ヨウ化メチルの捕集・合成	○○○社	耐熱硬質ガラス
濃縮フラスコ*5)	分取溶媒の濃縮乾固	○○○社	耐熱硬質ガラス
試薬用バイアル*5)	試薬の充填	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
製品バイアル*5)	製剤の保存	○○○社	日本薬局方注射用ガラス容器試験法適剤合品
純窒素ガス	試薬･製剤の移送	○○○社	純度：＞99.9999%

*1）消耗品，交換部品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2）原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。試薬の取り扱いは排気装置を備えたドラフト内で行い，試薬の飛散，吸引等に注意して作業すること。使用する器具及びガラス管は十分に乾燥したものを使用する。

*3）滅菌用フィルタは MILLIPORE 社（Millex-GS）を用いることができる。

*4）製品バイアルの排気用フィルタは MILLIPORE 社（Dualex）を用いることができる。

*5）製品バイアルなどのガラス類は，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

e-2. [^{11}C]メチルトリフレート法による [^{11}C]フルマゼニル合成

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
0.2 mol/L 水酸化ナトリウム溶液	脱プロトン剤	○○○社	容量分析用
アセトン	合成原料の溶解	○○○社	試薬特級
アセトニトリル	分取溶媒	○○○社	HPLC 用
リン酸	分取溶媒	○○○社	試薬特級
HPLC 分取溶媒	反応液の希釈・移送	○○○社	－
界面活性剤	製剤の溶解剤	○○○社	試薬特級
アスコルビン酸注射液	製剤の分解防止	○○○社	日本薬局方
生理食塩液	製剤の溶解	○○○社	日本薬局方
エクステンションチューブ	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*3)	製剤の滅菌	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*4)	製品バイアルの排気	○○○社	医療機器承認品
第 2 反応器	[^{11}C]ヨウ化メチルの捕集・合成	○○○社	耐熱硬質ガラス
濃縮フラスコ*5)	分取溶媒の濃縮乾固	○○○社	耐熱硬質ガラス
試薬用バイアル*5)	試薬の充填	○○○社	日本薬局方注射用ガラス容器試験法適合品
製品バイアル*5)	製剤の保存	○○○社	日本薬局方注射用ガラス容器試験法適合品
純窒素ガス	試薬･製剤の移送	○○○社	純度:> 99.9999%

*1) 消耗品，交換部品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2) 原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。試薬の取り扱いは排気装置を備えたドラフト内で行い，試薬の飛散，吸引等に注意して作業すること。使用する器具及びガラス管は十分に乾燥したものを使用する。

*3) 滅菌用フィルタは MILLIPORE 社（Millex-GS）を用いることができる。

*4) 製品バイアルの排気用フィルタは MILLIPORE 社（Dualex）を用いることができる。

*5) 製品バイアルなどのガラス類は，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

f. 標準物質

以下の化合物を [^{11}C]フルマゼニル注射液の品質管理用として用いる。

標準物質	供給者名称	分析証明書と受入れ基準*1)
フルマゼニル	○○○社	分析証明書
アセトニトリル	○○○社	試薬特級
エタノール	○○○社	試薬特級

*1) 各標準物質は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

2）製品の規格及び試験方法

2–1）製品の規格及び試験頻度

項　目	規　格　値	頻　度[*1)]
1．規格		
1-1．ロットあたりの容量	9 mL ± 1 mL	毎合成後
1-2．放射能	−	毎合成後
1-3．比放射能	12 GBq/μmol 以上	毎合成後
1-4．半減期	19〜21 分	毎合成後
2．性状		
2-1．性状	澄明	毎合成後
2-2．粒子の有無	認めない	毎合成後
3．エンドトキシン試験	150 EU 未満	毎合成後
4．無菌試験	菌の発育を認めない	毎合成後（事後）
5．pH	5.0〜8.0	毎合成後
6．確認試験	511 keV にピークを認める	1 回／年以上
7．純度試験		
7-1．放射性異核種	511 keV 及び 1022 keV 以外にピークを認めない	1 回／年以上
7-2．放射化学的純度	95%以上	毎合成後
7-3．デスメチル体	10 μg/370 MBq 以下	毎合成後
7-4．アセトニトリル	164 ppm 以下	1 回／年以上
7-5．エタノール	2000 ppm 以下	1 回／年以上

*1）頻度

・初めて合成を行うとき，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合（たとえば，新しい作業者の参入）には，全ての検定を実施し，3 ロット連続して適合していることを確認する。

・毎合成後：毎回の合成後，検定を実施する。

・1 回/年以上：1 年に 1 回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。

・毎合成後（事後）：使用開始前に，3 ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3 ロット連続した検定において適合することを確認する。

2-2) 製品の試験方法

項目	試験方法
1. 規格	
1-1. ロットあたりの容量	無色のガラス容器の外部を清浄にし，[11C]フルマゼニル薬剤の液量を容器に付された目盛りにて鉛ガラス越し距離 50cm で肉眼にて観察する。
1-2. 放射能	[11C]フルマゼニル薬剤の全部または一部の放射能をガンマ線測定法*1)により測定する。
1-3. 比放射能	[11C]フルマゼニル薬剤の放射能及び液体クロマトグラフ法を用いて測定したフルマゼニルの量から算出する*2)
1-4. 半減期	[11C]フルマゼニル薬剤の放射能の減衰を，ガンマ線測定法*1)に従って同じ測定条件で測定し，放射能の半減期を算出する。
2. 性状	
2-1. 性状	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50cm で肉眼にて観察する。
2-2. 粒子の有無	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50cm で肉眼にて観察する。
3. エンドトキシン試験	日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法を用いて行う*3)。
4. 無菌試験	日本薬局方に定める無菌試験法または血液培養システム*4)を用いて行う。
5. pH	日本薬局方に定める pH 測定法または pH 試験紙*5)を用いて行う。
6. 確認試験	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7. 純度試験	
7-1. 放射性異核種	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7-2. 放射化学的純度	ラジオ液体クロマトグラフ法*6)にて行う。得られたラジオクロマトグラムの面積比から純度を求める。
7-3. アセトニトリル	水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う*7)。
7-4. エタノール	水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う*7)。

*1) ガンマ線測定法

[11C]フルマゼニル薬剤の放射能あるいはガンマ線スペクトルの測定は，あらかじめ標準線源によって校正されたガンマ線スペクトロメータ，井戸型シンチレーション計数装置または井戸型電離箱式キャリブレータ（またはキュリーメータ）により行うものとし，その方法は「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定)」のⅢ．一般試験法　4　ガンマ線測定法に準じる。

*2) 比放射能測定法

[11C]フルマゼニル薬剤の一定量を精密に量り，放射能をガンマ線測定法*1)に従って定量する。紫外吸光度検出器を用いる液体クロマトグラフ法によりフルマゼニル標準液について検量線を作成する。[11C]フルマゼニル薬剤の一定量について同様な試験を行い，検量線より [11C]フルマゼニル薬剤のフルマゼニルの量を求め，比放射能を算出する。液体クロマトグラフ法において，カラムとして日本分光製の Finepak SIL　C-18S（内径 4.6 mm×長さ 150 mm）を用い，移動相としてアセトニトリル/0.1 mol/L 酢酸アンモニウム/酢酸混液（250：250：1）を用い，流量 2 mL/min，UV 波長 254 nm の条件で測定したときの原料（Desmethyl flumazenil）の保持時間は 1.2 分，[11C]フルマゼニルの保持時間は 1.5 分前後である。

*3) エンドトキシン試験法

比濁法によるエンドトキシン測定装置として，和光純薬工業「トキシノメーター」を用いることができる。また比色法によるエンドトキシン測定装置として，生化学工業「ウェルリーダー SK603」を用いることができる。

*4) 血液培養システム

血液培養法による無菌試験法は，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定）」のⅢ．一般試験法　11 無菌試験法に準じて行う。

血液培養システムによる試験法では，細菌の代謝物であるガス状化合物によって生じる培養ボトルの内圧上昇を，溶液ボトルと細い針で接続されたグロスシグナルへの培養液の流入を観察し，試料中の細菌の有無を判定する。

本法にはオクソイド社血液培養システム「シグナル」を用いることができる。

*5) pH 試験紙

pH 試験紙には，Whatman 社「Type CF」及び相当品を用いることができる。

*6) ラジオ液体クロマトグラフ法

Finepak　SIL　C-18S（日本分光　内径 4.6 mm × 長さ 150 mm）のカラムを使用し，アセトニトリル/0.1 mol/L 酢酸アンモニウム/酢酸混液（250：250：1）を溶離液として流量 2 mL/min で溶出したとき，[^{11}C]フルマゼニルの保持時間は 1.5 分前後である。

*7) ガスクロマトグラフ法

水素炎イオン化検出器（FID）を備えたガスクロマトグラフ法にて測定する。カラムとして TSG-1 15% SHINCARBON A60/80 3.2 × 3 100 mm（島津製作所）を用い，カラム温度 90 ℃，インジェクタ温度 180 ℃，FID 温度 180 ℃，キャリア窒素ガス 70 kPa の条件で測定したときのエタノール，アセトニトリルの保持時間はそれぞれ 4.1 分，6.7 分前後である。

4. [^{11}C]ヨウ化メチル，[^{11}C]メチルトリフレートの製造方法及び手順

1) 製造に使用する装置

製造者名：○○○○株式会社　　　型式：^{11}C 多目的合成装置　ヨウ化メチル合成ユニット

2) 各ロットに使用する試薬類

[^{11}C]ヨウ化メチル，[^{11}C]メチルトリフレートは以下の試薬類を用いて製造する。

試薬の名称	試薬の使用目的	使用量
高純度窒素ガス（酸素添加量 0.2 ～ 0.5%）	[^{11}C]CO_2 の製造	−
[^{11}C]CO_2	合成原料	○ ～ ○○ GBq*1)
0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF	[^{11}C]ヨウ化メチルの合成	0.5 mL
ヨウ化水素酸	[^{11}C]ヨウ化メチルの合成	0.4 mL
アスカライト	[^{11}C]ヨウ化メチルの精製	約 1 g
五酸化リン	[^{11}C]ヨウ化メチルの精製	約 1 g
AgOTf	[^{11}C]メチルトリフレートの合成	約 0.3 g

*1) ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には，[^{11}C]CO_2 の放射能量のみを変更し，他のものに関しては，変更しないこと。

3）製造方法

3–1）0.2～0.5%の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して$^{14}N(p, \alpha)^{11}C$の核反応により［^{11}C］CO_2を製する。

3–2）［^{11}C］CO_2を含むターゲットガスを0.1 mol/L　$LiAlH_4$/THF溶液中に吹き込み，還元する。

3–3）THF溶媒を窒素気流下で加熱し，蒸発させて除く。冷却後，ヨウ化水素酸を加え，［^{11}C］メタノールを生成する。

3–4）［^{11}C］メタノールを加熱し，ヨウ化水素酸と反応させて［^{11}C］ヨウ化メチルを生成する。

3–5）生成した［^{11}C］ヨウ化メチルはDesmethyl flumazenilを溶解した*N*,*N*–ジメチルホルムアミド（DMF）溶液に供給する。または，［^{11}C］ヨウ化メチルを更にAgOTfカラムに通して［^{11}C］メチルトリフレートとし，Desmethyl flumazenilを溶解したアセトン溶液に供給する。

4）製造手順

4–1）合成ユニットの準備

アスカライト管にアスカライトと五酸化リンを充填する。Vバイアルにヨウ化水素酸を注入する。合成ユニットの所定の位置に第1反応器，第2反応器，アスカライト管，Vバイアルを取り付ける。

4–2）合成ユニットの確認

合成ユニットのヨウ化メチル供給配管またはメチルトリフレート供給配管，ターゲットガス回収ライン，Wasteラインの確認を行う。

4–3）合成前準備

パーソナルコンピュータより第1反応器，第2反応器，アスカライト管のフローテスト，リークテスト，パージを実施する。

4–4）［^{11}C］CO_2の製造

0.2～0.5%の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して$^{14}N(p, \alpha)^{11}C$の核反応により［^{11}C］CO_2を製する。

4–5）$LiAlH_4$/THFの注入

照射終了直前に，−20℃に冷却した第1反応器に0.1 mol/L　$LiAlH_4$/THFを注入する。

4–6）［^{11}C］CO_2の回収

［^{11}C］CO_2を含むターゲットガスを回収し，0.1 mol/L　$LiAlH_4$/THF溶液中に［^{11}C］CO_2を捕集する。

4–7）合成の開始

回収終了後，合成プログラムをスタートさせ，上記製造方法の項に記した方法に従って［^{11}C］ヨウ化メチルを合成する。または，［^{11}C］ヨウ化メチルを更にAgOTfカラムに通して［^{11}C］メチルトリフレートに変換する。

4–8）［^{11}C］ヨウ化メチル，［^{11}C］メチルトリフレートの供給

合成終了後，合成ユニット内のDesmethyl flumazenilを溶解したDMF溶液に供給する。または，［^{11}C］ヨウ化メチルを更にAgOTfカラムに通して［^{11}C］メチルトリフレートとし，Desmethyl flumazenilを溶解したアセトン溶液に供給する。

5.［^{11}C］フルマゼニルの製造方法及び手順

1）製造に使用する装置

製造者名：○○○○株式会社

型式：^{11}C多目的合成装置　ヨウ化メチル合成ユニット，濃縮ユニット

2）各ロットに使用する試薬類

[^{11}C]フルマゼニル注射液の各ロットは以下の試薬類を用いて製造する。

2–1）[^{11}C]ヨウ化メチル法

試薬の名称	試薬の使用目的	使用量
[^{11}C]ヨウ化メチル	合成原料（出発物質）	○○GBq*1)
Desmethyl flumazenil/DMF（1 mg/mL）	合成原料	0.4 mL*2)
NaH/DMF（0.2 g/ mL）	脱プロトン剤	0.5 μL
HPLC 分取溶媒	反応液の希釈・移送	0.5 mL
界面活性剤	製剤の溶解剤	5 μL
アスコルビン酸注射液	製剤の分解防止	0.1 mL
生理食塩液	製剤の溶媒	10 mL

*1）ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には，[^{11}C]ヨウ化メチルの放射能量のみを変更し，他のものに関しては，変更しないこと。

*2）Desmethyl flumazenil（1 mg）を DMF 溶液 1 mL に溶解して調製する。1 回の合成で 0.4 mL 使用する。

2–2）[^{11}C]メチルトリフレート法

試薬の名称	試薬の使用目的	使用量
[^{11}C]メチルトリフレート	合成原料（出発物質）	○○GBq*1)
Desmethyl flumazenil/アセトン (0.5 mg/ mL)	合成原料	0.25 mL*2)
0.2 mol/L 水酸化ナトリウム溶液	脱プロトン剤	5 μL
HPLC 分取溶媒	反応液の希釈・移送	0.5 mL
界面活性剤	製剤の溶解剤	5 μL
アスコルビン酸注射液	製剤の分解防止	0.1 mL
生理食塩液	製剤の溶媒	10 mL

*1）ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には，[^{11}C]メチルトリフレートの放射能量のみを変更し，他のものに関しては，変更しないこと。

*2）Desmethyl flumazenil（0.5 mg）を 0.2 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 5 μL を含む DMF 溶液 1 mL に溶解して調製する。1 回の合成で 0.25 mL 使用する。

3）製造方法は次のいずれかによる。

3–1）[^{11}C]ヨウ化メチル法

Desmethyl flumazenil/DMF 溶液に NaH の DMF 溶液を加えた反応器に窒素気流下の［^{11}C]ヨウ化メチルを通し，反応させる。反応後，反応液を HPLC に導入し，分離精製する。分離精製後，濃縮ユニットで溶媒の除去を行い，残渣を生理食塩液に溶かし，0.22 μm のメンブレンフィルタを通して注射用製剤とする。

3–2）[^{11}C]メチルトリフレート法

Desmethyl flumazenil/アセトン溶液に 0.2 mol/L 水酸化ナトリウム溶液を加えた反応器に窒素気流下の［^{11}C]メチルトリフレートを通し，反応させる。反応後，反応液を HPLC に導入し，分離精製する。分離精製後，濃縮ユニットで溶媒の除去を行い，残渣を生理食塩液に溶かし，0.22 μm のメンブレンフィルタを通して注射用製剤とする。

4）製造手順は次のいずれかによる。

4–1）[^{11}C]ヨウ化メチル法

①合成ユニットの準備

第2反応器，Vバイアルを所定の位置に取り付ける。

②合成ユニットの確認

合成ユニットのヨウ化メチル供給配管，反応液移送ライン，Wasteラインの確認を行う。

③濃縮ユニットの準備

濃縮フラスコにアスコルビン酸注射液0.1 mLを注入し，所定の位置に取り付ける。界面活性剤5 μLを含む生理食塩液10 mLを注入したバイアルを取り付ける。

④HPLCの準備

分取条件の設定，分取溶媒の確認，分取カラムのコンディショニングを行う。

⑤液体窒素の準備

デュワー瓶に液体窒素を注入し，真空トラップを液体窒素に浸す。

⑥製品バイアルの取り付け

製品バイアルを所定の位置に取り付ける。

⑦合成原料

Desmethyl flumazenilのDMF溶液0.4 mLにNaHのDMF溶液0.5 μLを加え，−20℃に冷却された反応容器に導入する。

⑧ [^{11}C]ヨウ化メチルの合成と回収

[^{11}C]ヨウ化メチルを合成し，Desmethyl flumazenilを溶解したDMF溶液に捕集する。

⑨合成の開始

回収終了後，上記製造方法の項で記した方法に従って [^{11}C]フルマゼニルを合成する。

⑩ [^{11}C]フルマゼニルの回収

合成終了後，[^{11}C]フルマゼニル溶液は窒素ガス圧により0.22 μmのメンブレンフィルタを通して，製品バイアル中に回収する。

4-2) [^{11}C]メチルトリフレート法

①合成ユニットの準備

第2反応器，Vバイアルを所定の位置に取り付ける。

②合成ユニットの確認

合成ユニットのメチルトリフレート供給配管，反応液移送ライン，Wasteラインの確認を行う。

③濃縮ユニットの準備

濃縮フラスコにアスコルビン酸注射液0.1 mLを注入し，所定の位置に取り付ける。界面活性剤5 μLを含む生理食塩液10 mLを注入したバイアルを取り付ける。

④HPLCの準備

分取条件の設定，分取溶媒の確認，分取カラムのコンディショニングを行う。

⑤液体窒素の準備

デュワー瓶に液体窒素を注入し，真空トラップを液体窒素に浸す。

⑥製品バイアルの取り付け

製品バイアルを所定の位置に取り付ける。

⑦合成原料

Desmethyl flumazenilのアセトン溶液0.25 mLに，0.2 mol/L水酸化ナトリウム溶液5 μLを加え，反応容器に導入する。

⑧ [^{11}C]メチルトリフレートの合成と回収

[^{11}C]メチルトリフレートを合成し，Desmethyl flumazenilを溶解したアセトン溶液に捕集する。

⑨合成の開始

回収終了後，上記製造方法の項で記した方法に従って [^{11}C]フルマゼニルを合成する。

⑩ [^{11}C]フルマゼニルの回収

合成終了後，[^{11}C]フルマゼニル溶液は窒素ガス圧により0.22 μmのメンブレンフィルタを通して，製品バイアル中に回収する。

5) 品質検査

上記製品の規格及び試験方法の項に記した方法に従って品質検査を行う。

6) 合成終了後の手順

6-1）合成装置の再利用部品以外の消耗品と原材料は全て単回使用とし，適切に廃棄する。

6-2）合成終了後の後処理は取扱説明書に従う。

6. 製品の保管条件，有効期間

用時調製し，保存は行わない。

7. 用法・用量並びに使用上の注意または取扱いの注意

1）用法・用量

360 ～ 1 080 MBq（6 ～ 18 MBq/kg 体重）薬物量として，1.5 nmol/kg 以下を投与し，撮像する。測定原理等の詳細は臨床編を参照すること。

2）使用上の注意または取扱いの注意

2-1）使用上の注意

・禁忌

フルマゼニルに対する過敏症の患者，ベンゾジアゼピン系薬剤過敏症既往歴患者には禁忌である。

・慎重

ベンゾジアゼピン系薬剤の長期間高用量投与患者，肝障害のある患者，ベンゾジアゼピン系薬剤投与の重症頭部外傷または頭蓋内圧が不安定の患者には慎重に投与すること。

・一般的注意

診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし，投与量は最小限度にとどめること。

・高齢者への投与

一般に高齢者では生理的機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

・妊婦，授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には，原則として投与しないことが望ましい。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

・小児への投与

小児等に対する安全性は確立していない（現在までのところ，十分な臨床成績が得られていない）。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

2-2）取扱いの注意

[^{11}C]フルマゼニル注射液による被ばくの防止・軽減のため，放射線障害防止法，医療法，^{11}C 多目的合成装置取扱説明書等に則り，取り扱うこと。

8. 定期的/変更時の再バリデーション

1）製造設備

a. 定期的な再バリデーション

製造管理，品質管理に用いる機器のうち，校正を必要とする機器について，定期的に校正を実施し，異常や経時変動がないこと，基準内であることを確認する。

対象機器	校正内容	校正頻度
放射能量測定装置	標準線源を用いた校正	1 回/年またはメーカーの指示による頻度

b. 変更時の再バリデーション

製造・品質試験設備の更新，補修，改造などを実施し，対象設備が PET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低 3 ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
自動合成装置の更新	検定全試験項目	別途定める。	3 ロットについて実施する。
クリーンベンチ等のHEPAフィルタ交換	製造衛生管理の測定項目	別途定める。	風速，差圧などを別途測定

2）製造プロセス

a．定期的な再バリデーション（日常的なバリデーション）

製造作業に用いる製造記録などにおいて，定められた手順，基準に従って製造工程管理を実施する。基準に従った結果を与えたロットのみを臨床に供する。

b．変更時の再バリデーション

製造工程において，そのパラメータ（設定温度・時間など），製造に用いる原材料の規格，メーカー，製造工程そのものの変更などがあり，その変更がPET薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低3ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
Desmethyl flumazenil等の購入元変更	検定全試験項目	別途定める。	合成に使用する薬剤の規格・基準に合致することが前提

3）品質

a．定期的再バリデーション

定期的に実施日を設定して（1年に1回以上）回顧的バリデーションを行う。実施法は，回顧的バリデーション実施時の直前10製造分について品質試験（検定）項目の平均，分散を求め，過去の蓄積データとの比較により，分散が大きくなっていないか，平均値に傾向的な変動がないかを確認し，変動が認められた場合は調査対応する。

b．変更時の再バリデーション

品質試験法（検定法）そのものや，試験に用いる機器，試薬の規格，メーカーなど品質試験の結果に重大な影響を及ぼす可能性のある変更を実施した場合は，実際のPET薬剤を用いた試験を最低3ロット連続で実施し，変更前と同等の結果を得られることを確認した後変更すること。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

c．定期的な品質試験の実施

一部の品質試験項目については，その品質因子が比較的変動しにくいのに対して，試験自体の困難さや，試験実施による試験者（検定者）の被ばくによる不利益を考慮して，定期的な実施としている。これら試験項目については以下の表に基づいて，定期的な試験を実施し，基準内であることを確認する。あわせて過去の試験結果と照らし合わせて，変動傾向がないことを確認する。

試験項目	試験実施頻度	規格
確認試験	1回/年以上	品質検定記録参照
放射性異核種	1回/年以上	品質検定記録参照
残留溶媒試験	1回/年以上	品質検定試験参照